

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年8月14日 (14.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/066574 A1(51) 国際特許分類: C07C 229/36, 255/54,
C07D 207/333, 209/08, 213/30, 213/74, 215/20, 263/32,
263/56, 277/24, 307/80, 307/91, 311/30, 317/64, 401/04,
413/04, 417/04, 471/04, A61K 31/198, 31/277, 31/343,
31/352, 31/36, 31/402, 31/404, 31/421, 31/422, 31/423,
31/426, 31/44, 31/4439, 31/47, A61P 35/00, 43/00, A61K
31/437, 31/454, 31/505, 31/506, 31/5375, 31/54, 31/4725,
C07D 215/14(SAITO, Kunio) [JP/JP]; 〒330-0801 埼玉県 さいたま
市土手町 3-2 2 5-2 0 8 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01081

(22) 国際出願日: 2003年2月3日 (03.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-031216 2002年2月7日 (07.02.2002) JP

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 遠藤 仁 (ENDO, Hitoshi) [JP/JP]; 〒229-0022
神奈川県 相模原市 由野台 1-2 3-7 Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および

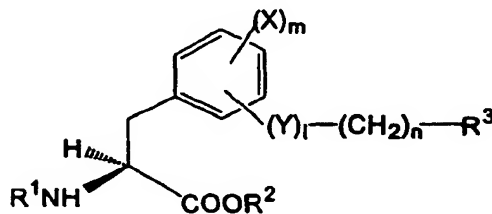
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 金井 好克
(KANAI, Yoshikatsu) [JP/JP]; 〒193-0931 東京都 八
王子市 台町 1-2-3 Tokyo (JP). 辻原 健二 (TSU-
JIHARA, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0922 埼玉県 さいた
ま市 大牧 1 1 4 9-1 3 3 Saitama (JP). 齋藤 邦夫(74) 代理人: 野河 信太郎 (NOGAWA, Shintaro); 〒530-0047
大阪府 大阪市北区 西天満 5 丁目 1-3 南森町パーク
ビル Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI
特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書
補正書・説明書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AROMATIC AMINO ACID DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS

(54) 発明の名称: 芳香族アミノ酸誘導体及び医薬組成物



(I)

(57) Abstract: Aromatic amino acid derivatives rep-
resented by the following general formula (I) or phar-
macologically acceptable salts thereof: (I) wherein R¹
represents hydrogen or an amino-protecting group; R²
represents hydrogen, alkylaralkyl or aryl; R³ rep-
resents (1) halogeno, (2) aroylamino, (3) phenyl substi-
tuted by lower alkyl, phenyl, phenoxy, etc., (4) naph-
thyl or tetrahydronaphthyl optionally substituted by
hydroxy, lower alkoxy or di(lower alkyl)amino, (5) an
N-, O- and/or S-containing unsaturated monocyclicheterocycle group substituted by lower alkyl, phenyl, naphthyl or tetrahydroquinolyl, or (6) an N-, O- and/or S-containing fused
heterocycle group, which may be unsaturated or partly saturated, optionally substituted by oxo, carboxy, amino, lower alkyl, etc.;
X represents halogeno, alkyl or alkoxy; Y represents oxygen or nitrogen; l is 0 or 1; m is 0, 1 or 2; and n is an integer of from 0 to
5. These compounds inhibit a transporter (LAT1) of essential amino acids which are one of the main nutrients for cancer cells and
induce depletion of the essential amino acids in the cancer cells, thereby inhibit the proliferation of the cancer cells.

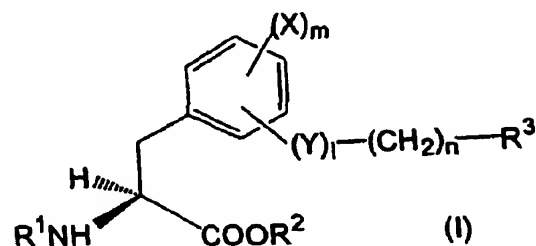
[続葉有]

WO 03/066574 A1



(57) 要約:

式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子又はアミノ保護基； R^2 は水素原子もしくはアルキルアラルキル又はアリール基； R^3 は①ハロゲン原子、②アロイルアミノ基、③低級アルキル、フェニル、フェノキシ等で置換されたフェニル基であり、④ヒドロキシ、低級アルコシキもしくはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよいナフチル基もしくはテトラヒドロナフチル基であり、⑤低級アルキル、フェニル、ナフチルもしくはテトラヒドロキノリルで置換されたN、O及び／又はS含有の、不飽和の単環複素環式基であり、⑥オキシ、カルボキシ、アミノ、低級アルキル等で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の、不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり；Xはハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシル基；Yは酸素原子又は窒素原子； l は0又は1、 m は0、1又は2、 n は0～5の整数)で示される芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。この化合物は、癌細胞の主要栄養の一つである必須アミノ酸のトランスポーター (LAT1) を阻害して、癌細胞に必須アミノ酸の枯渇をもたらし、ひいては癌細胞の増殖を抑制することができる。

明細書

芳香族アミノ酸誘導体及び医薬組成物

技術分野

本発明は、新規な芳香族アミノ酸誘導体、該誘導体を有効成分として含む医薬組成物
5 に関する。

背景技術

従来使用されている癌化学療法剤は、そのほとんどが細胞のDNA合成を直接阻害することで制癌効果を発揮しており、細胞分裂が活発な腫瘍に対しては有効に作用する。

しかし、生体内では癌細胞のみならず正常細胞も活発に細胞分裂を行っているため、
10 既存の癌化学療法剤では、癌細胞に対する選択毒性が不十分であり、強い副作用が発現するため、制癌効果を発揮するのに十分な量の癌化学療法剤を投与することができないという問題があった。

また、癌細胞を直接死滅させるという化学療法に対して、癌を分化誘導して正常に戻す分化誘導療法、癌細胞が熱に弱いことを利用した温熱療法、癌細胞の血管系の未
15 発達、特殊性を利用した昇圧化学療法、薬物送達システム(DDS)を利用する方法、さらには癌細胞だけを攻撃するモノクローナル抗体やこれに抗癌剤を縮合した癌ミサイル療法等が試みられている。

さらに、近年、癌細胞の特性や癌化機構の解析が分子・遺伝子レベルで急速に進展したため、従来になかった新しい標的を想定した癌治療のアプローチ、例えば、薬剤耐性克
20 服剤、癌転移抑制剤、血管新生抑制剤、さらには遺伝子を運ぶベクターを使った遺伝子治療が試みられている。

しかし、確実に癌の増殖を抑え、かつ副作用のほとんどない満足すべき制癌剤又は治療法は未だ見出されておらず、その開発が強く望まれている。

一般に、癌細胞は急速に増殖を繰り返すため、細胞内代謝で産生できない必須アミノ
25 酸の取り込みが異常に亢進している。

本発明者らは、多くの必須アミノ酸を含む中性分枝鎖アミノ酸や芳香族アミノ酸の細胞内取り込みに必要な膜タンパク質である癌特異性L型アミノ酸トランスポーターの分子クローニングに成功し、これをL-type amino acid transporter 1(LAT1)と

名づけた(Kanai Y. et al., Journal of Biological Chemistry, 273, 23629(1998))。また、正常細胞においても、必須アミノ酸の取り込みに必須である膜タンパク質であるL型アミノ酸トランスポーター(LAT2)が存在することが確認されている(特開2000-342270号公報等)。

- 5 したがって、LAT1に強力に作用するものをスクリーニングすることにより、癌細胞増殖の律速段階の一つを形成している可能性のあるLAT1の発現を特異的に阻害することができると考えられる。

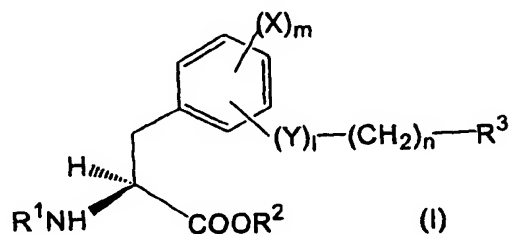
なお、アミノ酸輸送系L(LAT)を特異的に阻害する化合物としては、唯一2-アミノピシクロ-(2,2,1)-ヘプタン-2-カルボン酸(BCH)が知られているが、その阻害作用は非常に弱く、その癌細胞増殖抑制作用等は報告されていない。

発明の開示

- 本発明は上記課題に鑑みなされたものであり、癌細胞に特異的に発現が増強しているLAT1を強力に阻害する新規低分子化合物、さらに、LAT2にも作用するような新規低分子化合物を見出し、癌細胞増殖を抑制する新規制癌剤やさらに他の作用を奏する薬剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、LAT1を強力に阻害することで癌細胞の増殖を抑制できる新規制癌剤を開発するために、さらには、LAT2にも選択的又は非選択的に作用し得る薬剤を開発するために、種々の新規なアミノ酸誘導体を合成し、そのLAT1阻害活性、LAT2阻害活性、さらにはLAT1/LAT2の選択性について検討したところ、本発明の芳香族アミノ酸誘導体が優れたLAT1阻害活性を示すとともに癌細胞の増殖を抑制することを確認して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明によれば、式(I)



(式中、R¹は水素原子又はアミノ保護基、

R^2 は水素原子もしくはアリール、アラルキル又はアルキル基、

R^3 は①ハロゲン原子、②アミノ部分が低級アルキルで置換されていてもよいアロイルアミノ基、③低級アルキル、フェニル、フェノキシ、ピリジル、ピリミジニルもしくはキノリルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハ
5 ロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、フェニル、ジ低級アルキルアミノもしくはチオモルホリニルでさらに置換されていてもよい、④ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよいナフチル基もしくはテトラヒドロナフチル基であり、ジ低級アルキルアミノはハロゲン原子もしくはヒドロキシでさらに置換されていてもよい、⑤
10 低級アルキル、フェニル、ナフチルもしくはテトラヒドロキノリルで置換されたN、O及び／又はS含有の、不飽和の単環複素環式基であり、該単環複素環式基における各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシもしくはフェニルでさらに置換されていてもよい、⑥オキシ、カルボキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、ジ低級アルキルカルバモイル、
15 フェニル又はN、O及び／又はS含有の、飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の、不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ、ビス〔ハロ（低級）アルキル〕アミノもしくはN-低
20 級アルキル-N-ヒドロキシ（低級）アルキルアミノでさらに置換されていてもよい、
Xはハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシル基、
YはO又はNH、
lは0又は1、mは0、1又は2、nは0～5の整数)

で表される芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩が提供される。

25 また、本発明によれば、式(1)の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬組成物、特にL型アミノ酸トランスポーター阻害剤として有用な医薬組成物が提供される。

この阻害剤により、癌細胞の主要栄養の一つである必須アミノ酸のトランスポータ

- 一 (LAT1) を阻害して、癌細胞に必須アミノ酸の枯渇をもたらし、ひいては癌細胞の増殖を抑制することが可能となる。また、悪性腫瘍に伴う血管新生及び糖尿病性網膜症等の網膜の増殖性病変に伴う血管新生を抑制することが可能となる。さらに、細胞増殖に伴う疾患、例えば、各種炎症性疾患、創傷治療過程の過剰な肉芽形成等の抑制作用も期待できる。また、LAT1の阻害作用とともに、LAT2の阻害作用をも有する場合には、輸送系Lを介して輸送される毒物、例えば、メチル水銀等の吸収及び体内分布を制御する作用を発現させることができるとともに、特に、LAT2選択性がより強い場合には、上記作用に加えて、細胞のアミノ酸代謝が亢進することにより生じる弊害、例えば、糖新生亢進による高血糖、生理的なあるいは各種疾患に伴う骨格筋の萎縮、骨吸収の亢進した状態を抑制する作用等を期待できる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の芳香族アミノ酸誘導体（実施例6）による癌細胞の増殖抑制活性を示すグラフである。

- 図2は、本発明の別の芳香族アミノ酸誘導体（実施例9）による癌細胞の増殖抑制活性を示すグラフである。

図3は、本発明のさらに別の芳香族アミノ酸誘導体（実施例15）による癌細胞の増殖抑制活性を示すグラフである。

図4は、本発明のさらに別の芳香族アミノ酸誘導体（実施例17）による癌細胞の増殖抑制活性を示すグラフである。

- 図5は、本発明のさらに別の芳香族アミノ酸誘導体（実施例49）による癌細胞の増殖抑制活性を示すグラフである。

図6は、本発明の芳香族アミノ酸誘導体（実施例49）によるインビボにおける癌細胞の増殖抑制活性を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

- 本発明の一般式(I)の化合物において、R'のアミノ保護基としては、アミノ基を一般的に保護しえる基であればよく、具体的にはアシル基、例えば、アルコキシカルボニル、ハロゲン等で置換されていてもよい低級アルカノイル、シクロ低級アルキルオキシ低級アルカノイル、カルボキシ低級アルカノイル、低級アルキルカルバモイル、

アロイル、アレーンスルホニル基等が挙げられる。特に好ましいアミノ保護基としては、 t -ブトシキカルボニル、トリフルオロアセチル、アセチル等が挙げられる。

なお、この明細書において、「低級」とは特に断りのない限り炭素数1～6のものを意味する。

- 5 R^2 におけるアルキル基としては、低級アルキル基が好ましく、具体的には、メチル、エチル、プロピル等が挙げられる。アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。アリール基としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、フナフチル、ビフェニル等が挙げられる。

R^3 及びXのハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

- 10 R^3 のアロイルアミノ基としては、ベンゾイルアミノ、トルオイルアミノ、ナフトイルアミノ等が挙げられ、なかでもベンゾイルアミノが好ましい。なお、アロイルアミノ基におけるアミノは低級アルキルで置換されていてもよい。

- R^3 における低級アルコシキとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等が挙げられる。低級アルコキシカルボニルとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、
15 プロポキシカルボニル等が挙げられる。ジ低級アルキルアミノとしては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等が挙げられる。

- R^3 におけるN、O及び／又はS含有の、不飽和の単環複素環式基としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、
20 ピラジニル等が挙げられる。なかでも、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル等が好ましい。

- R^3 におけるシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。なかでも、シクロヘキシル等が好ましい。ジ低級アルキルカルバモイルとしては、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、
25 ジプロピルカルバモイル等が挙げられる。

R^3 におけるN、O及び／又はS含有の、飽和の単環複素環式基としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、

ピペラジニル、モルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ等が挙げられる。なかでも、
ピペリジニル、モルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ等が好ましい。

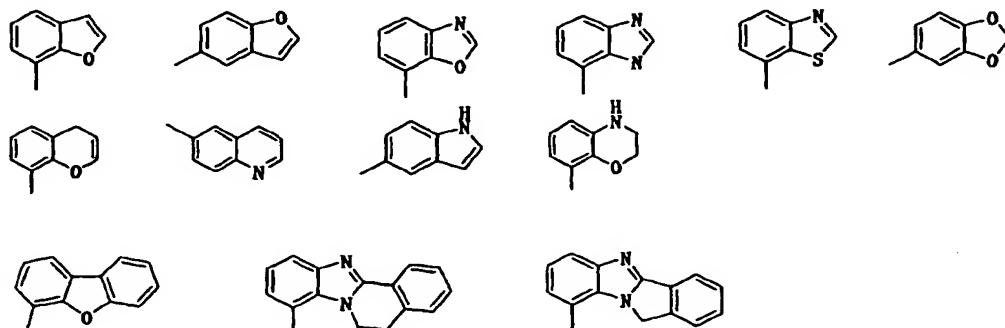
R³におけるN、O及び／又はS含有の、不飽和又は部分的に飽和されていてもよい
縮合複素環式基としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、インドリ
5 ジニル、クロメニル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、プリル、インダゾリ
ル、キナゾリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンズオキサゾ
リル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズ
イミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾモルホリニル、カルバゾリル、キサンテニ
10 リニル、ベンゾチアゾリル、クロメニル、キノリル、ベンゾモルホリニル等が好まし
い。

R³における低級アルカノイルオキシとしては、アセトキシ、プロピオニルオキシ、
ブチリルオキシ等が挙げられる。ビス[ハロ（低級）アルキル]アミノとしては、ビス
[クロロメチル]アミノ、ビス[クロロエチル]アミノ、ビス[フルオロメチル]アミノ、
15 ビス[フルオロエチル]アミノ等が挙げられる。N-低級アルキル-N-ヒドロキシ
（低級）アルキルアミノとしては、N-メチル-N-ヒドロキシメチルアミノ、N-
メチル-N-ヒドロキシエチルアミノ、N-メチル-N-ヒドロキシプロピルアミノ、
N-エチル-N-ヒドロキシメチルアミノ、N-エチル-N-ヒドロキシエチルアミ
ノ、N-エチル-N-ヒドロキシプロピルアミノ等が挙げられる。

20 上記の化合物のうち、R³の⑤における不飽和の単環複素環式基が、N含有、N及び
O含有又はN及びS含有の5員環又は6員複素環式基である化合物、⑥における飽和
もしくは不飽和の単環複素環式基が、N含有、N及びO含有の5員又は6員複素環式
基である化合物、⑥における不飽和又は部分的に飽和されている縮合複素環式基が、
N含有、O含有、N及びO含有又はN及びS含有の2環式、3環式又は4環式縮合複
25 素環式基である化合物が好ましい。

具体的には、R³の⑤における不飽和の単環複素環式基が、ピリジル、オキサゾリル
又はチアゾリルである化合物、⑥における飽和もしくは不飽和の単環複素環式基が、

ピペリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピリジル又はフリルである化合物、
⑥における不飽和又は部分的に飽和されている縮合複素環式基が、



からなる群から選択される基である化合物が挙げられる。

- 5 より好ましいのは、 R^3 が、③フェニル、フェノキシ、ピリジル、ピリミジニルもしくはキノリルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシもしくはジ低級アルキルアミノでさらに置換されていてもよい；④ヒドロキシもしくは低級アルコシキで置換されていてもよいナフチル基；⑤フェニルもしくはナフチルで置換されたN及びO含有の不飽和の単環複素環式基であり、
- 10 該単環複素環式基における各置換基はヒドロキシでさらに置換されていてもよい；⑥オキソ、アミノ、低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコシカルボニル、ジ低級アルキルカルバモイル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における
- 15 各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコシキ、フェニル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシでさらに置換されていてもよい化合物である。

- さらに好ましいのは、 R^3 が、③フェニルもしくはピリジルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子もしくはジ低級アルキルア
- 20 ミノでさらに置換されていてもよい；④ヒドロキシもしくは低級アルコシキで置換されていてもよいナフチル基；⑥オキソ、低級アルキル、低級アルコシカルボニル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換

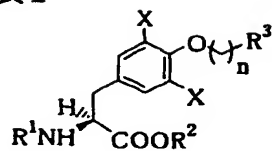
されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシでさらに置換されていてもよい化合物である。

- 6 特に好ましいのは、③ジ低級アルキルアミノで置換されたピリジルで置換されたフェニル基；④ナフチル基；ナフチルで置換されたN及びO含有の不飽和単環複素環式基；⑥オキソ、アミノ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニルもしくはフェニルで置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基である化合物である。
- 10 また、 R^3 が、⑥フェニルで置換されたN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基である化合物も好ましい。

上記化合物のうち、 R^1 が水素原子である化合物及び／又はアミノ保護基がアシル基であるもの及び／又はXがハロゲン原子である化合物が好ましい。

- 式(I)の化合物としては、具体的には、以下の表1～13に記載されているもの
- 15 が挙げられる。

表1



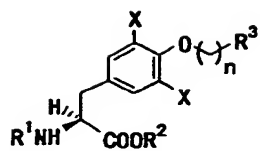
各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$,
 $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
1	3	I	H	H	Br
2	1	I	H	H	
3	5	I	H	H	Br
4	2	I	H	H	Br
5	4	I	H	H	Br
6	1	Cl	H	H	
7	1	Cl	H	H	
8	1	Cl	H	H	
9	2	Cl	H	H	
10	1	Cl	H	H	

表2

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 各実施例の中間体は $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ </div> </div>					
実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
11	1	Cl	H	H	
12	1	Cl	H	H	
13	2	Cl	H	H	
14	2	Cl	H	H	
15	2	Cl	H	H	
16	2	Cl	H	H	
17	2	Cl	H	H	
18	1	Cl	H	H	
19	1	Cl	H	H	

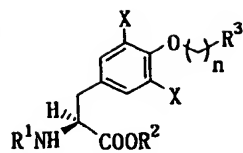
表3



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$,
 $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
20	2	Cl	H	H	
21	1	Cl	H	H	
22	1	Cl	H	H	
23	2	Cl	H	H	
24	1	Cl	H	H	
25	1	Cl	H	H	
26	1	Cl	H	H	
27	1	Cl	H	H	
28	1	Cl	H	H	
29	1	Cl	H	H	

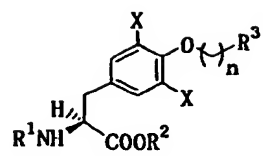
表4



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$,
 $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R^1	R^2	R^3
30	1	Cl	H	H	
31	1	Cl	H	H	
32	1	Cl	H	H	
33	1	Cl	H	H	
34	1	Cl	H	H	
35	1	Cl	H	H	
36	1	Cl	H	H	
37	1	Cl	H	H	
38	1	Cl	H	H	
39	1	Cl	H	H	

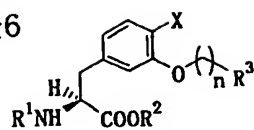
表5



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$,
 $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
40	2	Cl	H	H	
41	3	Cl	H	H	
42	3	Cl	H	H	
43	1	Cl	H	H	
44	0	Cl	H	H	
45	0	Cl	H	H	
46	2	Cl	H	H	
47	1	Cl	H	H	
48	1	Cl	H	H	

表6



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{Et}$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{Et}$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
49	0	H	H	H	
50	0	H	H	H	
51	0	H	H	H	
52	0	H	H	H	
53	0	H	H	H	
54	0	H	H	H	

表7

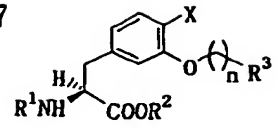
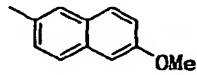
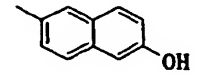
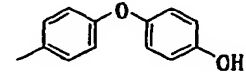
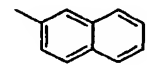
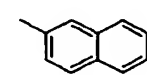
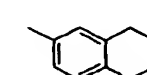
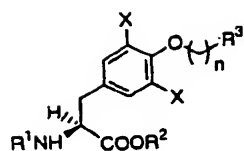
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 各実施例の中間体は $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{Et}$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{Et}$ </div> </div>					
実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
55	0	H	H	H	
56	0	H	H	H	
57	0	H	H	H	
58	1	H	H	H	
59	2	H	H	H	
60	2	H	H	H	

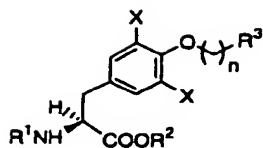
表 8



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
61	1	Cl	H	H	
62	1	Cl	H	H	
63	1	Cl	H	H	
64	1	Cl	H	H	
65	1	Cl	H	H	
66	1	Cl	H	H	
67	1	Cl	H	H	
68	1	Cl	H	H	
69	1	Cl	H	H	
70	1	Cl	H	H	

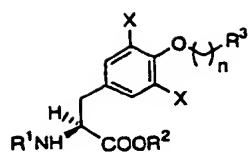
表 9



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
71	1	Cl	H	H	
72	1	Cl	H	H	
73	1	Cl	H	H	
74	1	Cl	H	H	
75	1	Cl	H	H	
76	1	Cl	H	H	
77	1	Cl	H	Et	
78	1	Cl	H	Et	
79	1	Cl	H	Et	
80	1	Cl	H	H	

表 10

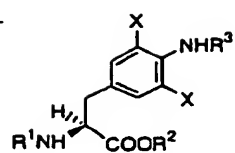


各実施例の中間体は

$R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$, CH_3CH_2 または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{CH}_3$

実施例	n	X	R ¹	R ²	R ³
81	1	Cl	H	H	<p>R = Ac: 中間体 R = H: 目的物</p>
82	1	Cl	H	H	
83	1	Cl	H	H	
84	1	Cl	H	H	
85	1	Cl	H	H	
86	1	Cl	H	H	<p>(塩酸塩)</p>
87	1	Cl	H	H	<p>(塩酸塩)</p>
88	1	Cl	H	H	<p>(塩酸塩)</p>
89	1	Cl	H	H	
90	1	Me	H	H	

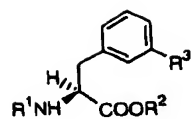
表 1 1



〔 各実施例の中間体は
 $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$ 〕

実施例	X	R^1	R^2	R^3
91	Cl	H	H	
92	Cl	H	Et	 (塩酸塩)

表 1 2

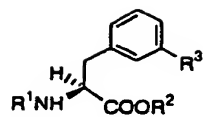


各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{Et}$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{Et}$

実施例	R^1	R^2	R^3
93	H	H	
94	H	H	
95	H	H	
96	H	H	
97	H	H	
98	H	H	
99	H	H	
100	H	H	
101	H	H	
102	H	H	

R = Me:
 中間体
 R = H:
 目的物

表 1 3



各実施例の中間体は
 $R^1 = t\text{-BuOCO}$, $R^2 = \text{Et}$ または $R^1 = \text{CF}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{Et}$

実施例	R^1	R^2	R^3
103	H	H	
104	H	Et	(塩酸塩)
105	H	H	
106	H	H	
107	H	H	
108	H	H	
109	H	H	
110	H	H	
111	H	H	
112	H	H	

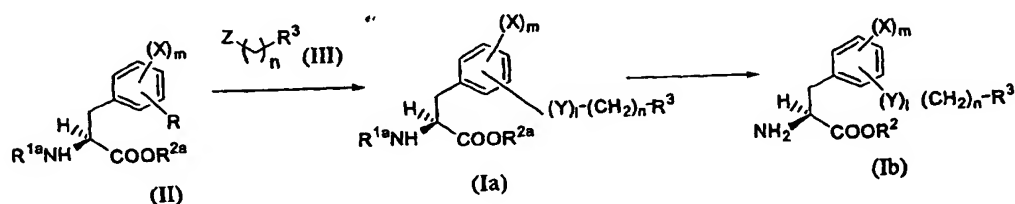
これらのうち、実施例6、10、17、22、23、30、32~40、48、49、52~56、58、63、65、70~74、81、83、85、87、89、90、91、93、96~100、102、103、106、108、112に記載のものが好ましい。

なかでも、実施例6、22、30、32~37、39、48、49、53、55、56、70、73、81、85、87、90、91、93、97、98、100、102、103に記載のものがより好ましい。

特に、LAT2選択性の点から、実施例6、17、23、39、71、73、81、83、87、89、91に記載のものが好ましく、実施例6、39、73、81、87、91に記載のものがより好ましい。

さらに、LAT2選択性、毒性及び副作用の点から、実施例6及び49に記載のものが最も好ましい。

これらの化合物は、市場で入手できる原料物質から、後述の製造例又はそれに準じた方法により得られる化合物から合成することができる。例えば、以下に示す代表的な方法により製造することができる。



(式中、 R^{1a} はアミノ保護基、たとえば、*t*-ブトキシカルボニル又はトリフルオロアセチルなどのアシル基であり、 R^{2a} はアルキル、アラルキル又はアリール基、 R はヒドロキシ基、アミノ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、 R^2 は水素原子又はアルキル基、 R^3 はハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、複素環式基、縮合環式炭化水素基又はアミノ基、 X は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシル基、 l は0又は1、 m は1又は2、 n は0~5の整数、 Y は酸素原子又は置換基を有していてもよい窒素原子、 Z はヒドロキシ基、ハロゲン原子又はジヒドロキシボリル基等の反応性の基である)。

つまり、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させることにより式(Ia)で表される化合物とし、次いで、必要に応じて、脱保護することにより式(Ib)の化合物を得ることができる。

式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、(i) n が1～5、 R 及び Z がヒドロキシ基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、縮合剤としてアゾジカルボン酸ジエチル等のアゾ化合物及びトリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物を用い、反応温度 $-30 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行う縮合反応、(ii) n が1～5、 R がヒドロキシ又はアミノ基、 Z がハロゲン原子などの反応性の基である場合、ジメチルホルムアミド、アセトン等の溶媒の存在下又は非存在下に、ヨウ化テトラ- n -ブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、反応温度 $25 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行う反応、(iii) n が0、 R がヒドロキシ基、 Z がジヒドロキシボリル基、 R^3 が置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい複素環式基である場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン又はこれらの混合物等の塩基及びモレキュラーシーブ4Aの存在下に、酢酸第二銅を用いて、反応温度 $25 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で行うアリール化反応、(iv) n が0、 R がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、 Z がジヒドロキシボリル基等の反応性の基である場合、ジメトキシエタン、ジオキサン又は水もしくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の触媒の存在下に、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又はリン酸三カリウム等の塩基を用いて、反応温度 $50 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で行うクロスカップリング反応等により好適に進行し、式(Ia)の化合物を容易に得ることができる。

式(Ia)の化合物におけるアミノ保護基の脱離反応は、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、 p -トルエンスルホン酸等の酸を単独で又は混合して用い、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒の存在下もしくは非存在下、反応温度 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で行う反応、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等の塩基を用い、水-テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、反応温度 $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行う反応、ヨウ化トリメチルシラン又は塩化トリメチルシラン-ヨウ化ナトリウムを用い、アセトニトリル、クロロ

ホルムなどの溶媒中、反応温度 40～80℃で行う反応、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、反応温度 25～50℃で行う接触水素添加反応等の脱保護反応あるいはこれら脱保護反応の組み合わせにより好適に行うことができる。

- 5 なお、式 (I a) の化合物における置換基を、任意に変換し (例えば、実施例 57 のように、式 (I a) の R³ がヒドロキシ基で置換されたアリール基の場合には、酢酸第二銅を用いるアリール化反応 (あるいはアシル反応) に付したり、実施例 41 及び 42 のように、式 (I a) の R³ にアミノ基が存在する場合はアシル化反応 (あるいはアルキル化反応) に付したり、あるいは実施例 43 のように、R³ にヒドロシアルキル
- 10 基が存在する場合は、ハロゲン原子へ変換したり、あるいは実施例 96～110 のように、式 (I a) の R³ にハロゲン原子が存在する場合はアリール基又は複素環式基などのクロスカップリング反応等、有機合成反応における常法によりこれらの置換基を変換し)、その後、脱保護を行ってもよい。

- 本発明の芳香族アミノ酸誘導体は、不斉炭素原子の存在により、D 体又は L 体がある。式 (I) 及び (特に断りのないかぎり) この明細書における他の全ての式は、そ
- 15 ような立体異性体及びそれらの混合物 (例えば、ラセミ混合物) を含む。なかでも L 体の芳香族アミノ酸誘導体が好ましい。

- 本発明の芳香族アミノ酸誘導体は、塩の形態であってもよく、塩としては、薬理的に許容される塩、例えばアルカリ金属塩 (ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基
- 20 (トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミンなど) との塩、有機酸 (酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸など)
- 25 との塩、無機酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など) との塩、アミノ酸 (アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩が挙げられる。また、これらの芳香族アミノ酸誘導体及びその塩は、水和物、エタノラートのような溶媒和物の形態であってもよい。

この発明の芳香族アミノ酸誘導体は、L型アミノ酸トランスポーター、LAT1、LAT1とLAT2との双方、LAT2を阻害し得るL型アミノ酸トランスポーター阻害剤として有用である。このL型アミノ酸トランスポーターにより、癌細胞の増殖抑制作用、悪性腫瘍に伴う糖血管新生及び糖尿病性網膜症等の網膜の増殖性病変に伴う血管新生の抑制作用、細胞増殖を伴う疾患、例えば、各種炎症性疾患、創傷治療過程の過剰な肉芽形成等の抑制作用、輸送系Lを介して輸送される毒物の吸収及び体内分布の制御作用、細胞のアミノ酸代謝が亢進することにより生じる弊害、例えば、糖新生亢進による高血糖、生理的なあるいは各種疾患に伴う骨格筋の萎縮、骨吸収の亢進した状態の抑制作用等の種々の作用を期待した医薬品として有用である。

10 この発明の芳香族アミノ酸誘導体は、例えば、経口、経皮又は注射により投与することができる。

経口投与用の錠剤、顆粒及びカプセル剤は、慣用の添加剤、例えば、結合剤（例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガント又はポリビニルピロリドン）；充填剤（例えば乳糖、砂糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン）；用滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカ）；崩壊剤（例えば馬鈴薯澱粉）又は湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）を含んでいてもよい。錠剤、顆粒及びカプセル剤は、通常の製剤の分野で公知の方法で被膜を形成してもよい。

経口投与用の液体製剤は、例えば水性又は油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ又はエリキシルの形態であってもよく、使用前に水又は他の適切な溶剤に溶解する凍結乾燥製剤としてもよい。液体製剤は通常の添加剤、例えば懸濁化剤（例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン水添加食用脂）；乳化剤（例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート又はアラビアゴム）；非水性賦形剤（例えばアーモンド油、分画ココヤシ油又はグリセリン、プロピレングリコール又はエチルアルコールのような油性エステル）；保存剤（例えばメチル又はプロピルp-ヒドロキシ安息香酸塩又はソルビン酸）及び着香剤又は着色剤を含んでいてもよい。

経皮投与する場合、有効成分はクリーム、ローション又は軟膏の形態をとっていて

もよい。薬剤として用いることができるクリーム又は軟膏製剤は、当該分野で周知の方法により調製することができる。

また、注射剤は、化合物 (I) 又はその塩を適当な媒体に懸濁又は溶解させることにより製造することができる。注射剤には、局所麻酔剤、保存剤及び緩衝剤のようなア

5 ジュバント等を含んでいてもよい。

この発明の化合物 (I) 及びその塩の投与量は、化合物 (I) の活性、患者の年齢、体重、全身的な健康度、性別、投与時間、投与経路、疾患の重篤度を含む種々の要因によって適宜調整することができ、例えば、通常、成人1日あたり 10～5000 mg 程度、好ましくは 100～3000 mg 程度を、1～5回に分けて投与することが適当である。

10 以下に、本発明の芳香族アミノ酸誘導体 (I) の製造法を製造例及び実施例により、また、L型アミノ酸トランスポーター阻害剤としての作用等を試験例により詳細に説明する。

製造例 1

1) 28 %アンモニア水 (20 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混液中に、氷冷攪拌下、
15 2-ナフトイルクロリド (5.70 g, 29.9 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液から溶媒を減圧留去して、残渣に水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して 2-カルバモイルナフタレン (2.68 g, 52 %) を無色固体として得た。

IR (Nujol) 3378, 3194, 1685, 1655 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 2) 2-カルバモイルナフタレン (2.64 g, 15.4 mmol) と 4-クロロアセト酢酸エチル (2.06 g, 12.5 mmol) の混合物を 160°C で1時間攪拌後、室温にて酢酸エチル (200 ml) で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=8～4) で精製して、[2-(2-ナフチル)-オキサゾール-4-イル]酢酸エチルエステル
25 (459 mg, 13 %) を黄色結晶として得た。

m. p. : 61.5～64°C、IR (Nujol) 1737, 1591 cm^{-1} 、 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 1.1$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 7.76 (1H, t, $J = 1.1$ Hz), 7.82-7.95 (3H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 1.7$,

8.7 Hz), 8.58 (1H, br d, J = 1.1 Hz)、APCI-MS m/z: 282 [M+H]⁺

3) リチウムアルミニウムヒドライド (66 mg, 1.74 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 懸濁液に、氷冷撹拌下、[2-(2-ナフチル)-オキサゾール-4-イル]酢酸エチルエステル (434 mg, 1.54 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、同温度で 2.5 時間撹拌した。反応液に同温度で水 (0.1 ml)、15 %水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 ml)、水 (0.3 ml)、硫酸ナトリウム (3 g) を順に加え、不溶物をろ去し、ろ液から溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2 ~1) で精製して、2-[2-(2-ナフチル)-オキサゾール-4-イル]エタノール (323mg, 88 %) を淡黄色結晶として得た。

m. p. : 96~98°C、IR (Nujol) 3466, 1591, 1543 cm⁻¹、¹H NMR (CDCl₃): δ 2.85-2.90 (2H, m), 2.93 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.99 (2H, q, J = 6.0 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 7.58 (1H, t, J = 1.0 Hz), 7.82-7.96 (3H, m), 8.10 (1H, dd, J = 1.7, 8.6 Hz), 8.52 (1H, br)、APCI-MS m/z: 240 [M+H]⁺

この化合物は、実施例 17 で原料として用いた。また、実施例 9、13、17、40 で使用したオキサゾール誘導体は、この方法に準じて合成した。

製造例 2

1) 3-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル塩酸塩 (2.0 g, 12.0 mmol)、N,N'-ジメチルアニリン (3.04 ml, 24.0 mmol)、及びテトラヒドロフラン (20ml) の混合物に氷冷撹拌下、イソニコチン酸クロリド塩酸塩 (2.34 g, 13.2 mmol)、トリエチルアミン (1.83 ml, 13.2 mmol)、及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物を滴下し、同温度で 2 時間撹拌した。反応液を塩化メチレン (200 ml) で希釈し、水、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス (登録商標) NH) (n-ヘキサン/酢酸エチル=4 及びクロロホルム/酢酸エチル=1) で精製して、2-ヒドロキシ-3-イソニコチノイルアミノ安息香酸メチルエステル (2.37 g, 73 %) を淡黄色結晶として得た。

m. p. : 157~158°C、IR (Nujol) 3423, 1669, 1555, 1542 cm⁻¹、APCI-MS m/z: 273 [M+H]⁺

2) 2-ヒドロキシ-3-イソニコチノイルアミノ安息香酸メチルエステル (500 mg,

1.84 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(349 mg, 1.84 mmol)及びキシレン(20 ml)の混合物を14時間加熱還流した後、p-トルエンスルホン酸一水和物(349 mg, 1.84 mmol)を追加して、2時間加熱還流した。反応液を氷冷し、酢酸エチル、10 %炭酸カリウム水溶液を加え、分液し、有機相を水、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をn-ヘキサン/ジイソプロピルエーテル(4/1)混液で粉碎し、ろ取後乾燥して、[2-(4-ピリジル)-ベンズオキサゾール-7-イル]カルボン酸メチルエステル(382 mg, 82 %)を淡黄色結晶として得た。

m. p. : 149~151°C, IR (Nujol) 1725 cm^{-1} , APCI-MS m/z: 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) [2-(4-ピリジル)-ベンズオキサゾール-7-イル]カルボン酸メチルエステル (360 mg, 1.42 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に氷冷攪拌下、リチウムアルミニウムハイドライド(53 mg, 1.42 mmol)を10分間かけ加え、同温度で0.5時間攪拌した。反応液に同温度で10 %含水テトラヒドロフラン (2 ml)、30 %水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml)を順に滴下し室温で2時間攪拌した。生じた不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をn-ヘキサン/ジイソプロピルエーテル(1/1)混液で粉碎し、ろ取後乾燥して、[2-(4-ピリジル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メタノール (216 mg, 67 %)を無色結晶として得た。

m. p. : 146~147 °C, IR (Nujol) 3221, 1595, 1541 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.08 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.38-7.51 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.07-8.09 (2H, m), 8.78-8.81 (2H, m), APCI-MS m/z: 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例33で原料として用いた。実施例6、22、23、25、28、30~38、43、62、63、65で使用したベンズオキサゾール誘導体は、この方法に準じて合成した。

製造例3

1) 3-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.72 g, 14.1 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(3.16 g, 20.8 mmol)、モレキュラーシーブス 4A 粉末(1.95 g)及び酢酸第二銅(2.96 g, 16.3 mmol)の塩化メチレン(100 ml)懸濁液に室温でトリエチルアミン(7.1 ml, 51

mmol)を滴下し、27.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200 ml)で希釈し、不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ洗液を10%塩酸、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=7)で精製して、3-[(4-メトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (596 mg, 19 %)を淡褐色油状物として得た。

IR (Neat) 2835, 1699, 1584, 1504 cm^{-1} , GCEI-MS m/z : 228 (M^+)

2) 3-[(4-メトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (573 mg, 2.51 mmol)のエタノール(10 ml)溶液に氷冷攪拌下、水素化ほう素ナトリウム(158 mg, 4.18 mmol)を加え、室温で25分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=20)で精製して、3-[(4-メトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコール (469 mg, 81 %)を無色油状物として得た。

IR (Neat) 3356, 1611, 1586, 1504 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.67 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.81 (3H, s), 4.65 (2H, br d, J = 4.6 Hz), 6.84-6.91 (3H, m), 6.93-7.06 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz), GCEI-MS m/z : 230 (M^+)

この化合物は、実施例18で原料として用いた。

製造例4

製造例3で得た3-[(4-メトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールを常法により脱メチル化して、3-[(4-ヒドロキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールを淡黄色油状物として得た。

IR (Neat) 3350, 1603, 1585, 1505 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.57 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.79-6.90 (5H, m), 6.92-6.96 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.49 (1H, s), ESI-MS m/z : 215 [$M-H$] $^-$

この化合物は、実施例21で原料として用いた。

製造例5

2-ブロモ-6-メトキシナフタレン (3.0 g, 12.7 mmol)のテトラヒドロフラン (45 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下-60 $^{\circ}\text{C}$ でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.5M; 8.9

ml, 13.4 mmol)を滴下し、同温度で70分間攪拌後、トリ n-ブチルボレート(5.2 ml, 19.0 mmol)を加え同温度で1時間、5℃で1.5時間攪拌した。反応液に5℃で20%塩酸(13 ml)を滴下後、水を加え、室温にて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルで粉碎後、ろ取り乾燥して、(2-メトキシ)-6-ナフタレンボロン酸(1.50 g, 59%)
 5 を無色固体として得た。

m. p. : 301~311 °C、IR (Nujol) 3290, 1625 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.87 (3H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 2.6, 9.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.79-7.84 (2H, m), 8.06 (2H, s), 8.28 (1H, s).

10 この化合物は、実施例45、55で原料として用いた。

製造例6

[2-(3-メトキシフェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メタノール(457 mg, 1.79 mmol)の塩化メチレン(10 ml)懸濁液に-78 °Cで三臭化ほう素の塩化メチレン溶液(1.0M; 7 ml, 7 mmol)を滴下し、同温度で1時間攪拌後、冷却浴をはずして、室温で
 15 2.5時間攪拌した。反応液を氷水(50 ml)中に注ぎ込み、有機層を分取後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3 ~ 1)で精製して、7-ブロモメチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-ベンズオキサゾール(535 mg, 98%)を褐色固体として得た。

20 m. p. : 225~228 °C、IR (Nujol) 3147, 1602, 1559 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.02 (2H, s), 7.04 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.4, 8.0$ Hz), 7.36-7.54 (3H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 10.0 (1H, s)、APCI-MS m/z : 304/306 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例48で原料として用いた。

25 製造例7

5-ブロモベンゾ[b]フラン(1.0 g, 5.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、-60 °Cでn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.5M; 3.72 ml, 5.6 mmol)を滴下し、同温度で30分間攪拌後、トリメチルボレート(0.69 ml, 6.0

mmol)を加え4時間かけて室温まで昇温させた。反応液に5℃で水(5 ml)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣に1 N塩酸を加えpH 1として、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をn-ヘキサン/ジエチルエーテル混液で粉碎後、ろ取し、乾燥して、5-ベンゾ[b]フランボロン酸
5 (551 mg)を淡褐色固体として得た。

本品は、精製することなく実施例51の原料として使用した。また、実施例50で使用したボロン酸誘導体は、この方法に準じて合成した。

製造例8

1) 2-ブロモベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(572 mg, 2.00 mmol)、
10 ピペリジン(5 ml)及びエタノール(1 ml)の混合物を70~75℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温としてジエチルエーテル(15 ml)を加え析出物をろ去し、ジエチルエーテルで洗浄した。ろ液と洗液を合わせて溶媒を減圧留去して、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製して2-ピペリジノベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(526 mg, 90%)を微橙色結晶として得た。

15 m. p. : 88~89℃、IR (Nujol) 1791, 1595, 1541 cm⁻¹、APCI-MS *m/z*: 291
[M+H]⁺

2) 2-ピペリジノベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(475 mg, 1.64 mmol)を製造例2の3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、2-ピペリジノベンゾチアゾール-7-メタノール(375 mg, 91%)を微黄色結晶として得た。

20 m. p. : 107~108℃、IR (Nujol) 3261, 3200, 1595, 1541 cm⁻¹、APCI-MS *m/z*: 249
[M+H]⁺

この化合物は、実施例61で原料として用いた。

製造例9

1) 2-ブロモベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(715 mg, 2.50 mmol)及び
25 ビフェニルボロン酸(341 mg, 2.8 mmol)の脱気したジメトキシエタン(20 ml)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(144 mg, 0.125 mmol)、炭酸水素ナトリウム(630 mg, 7.50 mmol)の脱気水溶液(10 ml)を順に加え50℃で10分間攪拌後、室温としてヨウ化第一銅(24 mg, 0.125 mmol)を加え4時間加熱還流した。ジメトキシ

エタンを減圧留去して酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=10)で精製し2-フェニルベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(500 mg, 70%)を無色結晶として得た。

- 5 m. p. : 86.5~87.5°C、IR (Nujol) 1716 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 2) 2-フェニルベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(425 mg, 1.50 mmol)を製造例2の3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、2-フェニルベンゾチアゾール-7-メタノール(340 mg, 94%)を無色結晶として得た。
 m. p. : 101~102°C、IR (Nujol) 3241, 1572, 1507 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 242

10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例64で原料として用いた。また、実施例74、75で使用したベンゾチアゾール誘導体は、この方法に準じて合成した。

製造例10

- 1) 5-クロロ-3-ニトロサリチル酸メチルエステル(2.32 g, 10.0 mmol)の塩化メチレン(25 ml)溶液に氷冷攪拌下2,6-ルチジン(1.83 ml, 15.7 mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸(3.67g, 13 mmol)を順に滴下し、氷冷で0.5時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(20 ml)-氷水(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて水洗後乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=10)で精製して5-クロロ-2-トリフロロメタンスルホニルオキシ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(3.33 g, 91%)を淡黄色油状物質として得た。

IR (Neat) 3088, 2961, 1742, 1603, 1552 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 381 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

- 2) 5-クロロ-2-トリフロロメタンスルホニルオキシ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(820 mg, 2.25 mmol)のジメチルスルホキシド(5 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.33 ml, 2.37 mmol)及びイソインドリン(0.27 ml, 2.38 mmol)を順に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷して氷水(50 ml)を加え攪拌後、析出物をろ取り水洗して乾燥した。得られた黄色結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/

酢酸エチル=15)で精製して5-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニオ)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(608 mg, 81%)を黄色結晶として得た。

m. p. : 114~115°C、IR (Nujol) 1743, 1705, 1603, 1589, 1529, 1503 cm^{-1} 、
APCI-MS m/z : 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 6 3) 5-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニオ)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(590 mg, 1.77 mmol)のメタノール(6 ml)-テトラヒドロフラン(9 ml)溶液に、10%パラジウム炭素(水分 51.7%, 190 mg)を加え水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液の溶媒を約5 mlまで濃縮して、析出結晶をろ取した。ろ取した結晶に酢酸エチル(50 ml)-水(30 ml)を加え飽和炭酸水素ナトリウム水でpH8~9として、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層は、飽和食塩水で洗浄後乾燥して、溶媒を減圧留去することにより1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン[1,2-a]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸メチルエステル(96 mg, 20%)を微黄色結晶として得た。

m. p. : 152~153°C、IR (Nujol) 1710, 1627, 1611, 1589, 1579, 1551 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 4) 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン[1,2-a]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸メチルエステル(80 mg, 0.30 mmol)を製造例2の3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン[1,2-a]ベンズイミダゾール-7-メタノール(67 mg, crude 94%)を淡灰白色固体として得た。

IR (Nujol) 3170, 1615, 1547 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 この化合物は、実施例66で原料として用いた。また、実施例73で使用したベンズイミダゾール誘導体は、この方法に準じて合成した。

製造例11

- 1) 2-クロロニコチン酸エチルエステル(928 mg, 5.00 mmol)の脱気した1,4-ジオキサン(25 ml)溶液に及び3-ビフェニルフェニルボロン酸(1089 mg, 5.50 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(578 mg, 0.50 mmol)、炭酸カリウム(2.07 g, 15.0 mmol)を順に加え18時間加熱還流した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5)で精製し、2-(3-ビフェニル)ニコチン酸エチルエステル(1.411 g, 93%)を無色油状物質として得た。

IR (Neat) 2981, 1722, 1716 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 2-(3-ビフェニル)ニコチン酸エチルエステル(1.38 g, 4.55 mmol)を製造例2の

- 5 3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、2-(3-ビフェニル)ピリジン-3-メタノール(1.115 g, 94%)を無色結晶として得た。

m.p.: 91~93°C, IR (Nujol) 3265, 1579, 1566 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例67で原料として用いた。また、実施例68、76で使
したピリジン誘導体は、この方法に準じて合成した。

10 製造例12

1) 2-クロロニコチン酸エチルエステル(557 mg, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン
(17 ml)溶液に1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.49 ml, 3.9 mmol)及びトリエチ
ルアミン(0.47 ml, 3.34 mmol)を順に加え、18時間加熱還流した。反応液を室温とし
て、析出物をろ去してろ液の溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、水、
15 飽和食塩水で順に洗浄後乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをアミンシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー(クロマトレックス(登録商標)NH)(n-ヘキサン/酢酸エチル
=19)で精製して2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニオ)ニコチン酸エチルエス
テル(529 mg, 62%)を無色油状物質として得た。

IR (Neat) 2979, 1711, 1584, 1555 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 2) 2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニオ)ニコチン酸エチルエステル(511 mg,
1.81 mmol)を製造例2の3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、
2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニオ)ピリジン-3-メタノール(386 mg, 89%)を無
色結晶として得た。

m.p.: 95~97°C, IR (Nujol) 3184, 1595, 1575 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 この化合物は、実施例69で原料として用いた。

製造例13

1) 3-アミノサリチル酸メチルエステル塩酸塩及び2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸クロリド塩酸塩を原料にして製造例2に準じて、2-(2-メチルチオピリミジン-5-イル)ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステルを微黄色結晶として得た。

m. p. : 190~191°C、IR (Nujol) 1719 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 2) 2-(2-メチルチオピリミジン-5-イル)ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(400 mg, 1.33 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)の懸濁液に氷冷下 77 % メタクロル過安息香酸(476 mg, 2.12 mmol)を加え 15 分間攪拌後、さらに室温で 3 時間攪拌した。本反応液に室温で 50%ジメチルアミン水溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(25 ml)を加え 15 分間攪拌して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥して、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=4)で精製して 2-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(328 mg, 83 %)を無色結晶として得た。

15 m. p. : 199~201°C、IR (Nujol) 1719, 1628, 1605 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 2-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(480 mg, 1.61 mmol)を製造例2の3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、2-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)ベンズオキサゾール-7-メタノール(234 mg, 54%)を黄色結晶として得た。

20 m. p. : 212~215°C、IR (Nujol) 3283, 1617 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例70で原料として用いた。

製造例14

1) 2-(2-メチルチオピリミジン-5-イル)ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(400 mg, 1.33 mmol)を原料にして製造例13の2)に準じて、2-[2-[N-2-(ヒドロキシ)エチル-N-メチル]アミノピリミジン-5-イル]ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(322 mg, 74 %)を無色結晶として合成した。

25 m. p. : 157~159°C、IR (Nujol) 3529, 1713, 1626, 1601 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 2-[2-[N-2-(ヒドロキシ)エチル-N-メチル]アミノピリミジン-5-イル]ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(300 mg, 0.914 mmol)のヒドロキシ基を常法によりテトラヒドロピラン化して、2-[2-[N-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル-N-メチル]アミノピリミジン-5-イル]ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(286 mg, 69%)を無色結晶として得た。

m. p. : 126~128°C, IR (Nujol) 1717, 1625, 1601 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 413

$[M+H]^+$

3) 2-[2-[N-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル-N-メチル]アミノピリミジン-5-イル]ベンズオキサゾール-7-カルボン酸メチルエステル(275 mg, 0.667 mmol)を製造例2の3)と同様にリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、2-[2-[N-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル-N-メチル]アミノピリミジン-5-イル]ベンズオキサゾール-7-メタノール(128 mg, 50%)を無色結晶として得た。

m. p. : 110~112°C, IR (Nujol) 3287, 1622, 1603 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 385

$[M+H]^+$

この化合物は、実施例72で原料として用いた。

製造例15

1) 水素化ホウ素ナトリウム(422 mg, 11.14 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)懸濁液に、三フッ化ホウ素エーテル錯体(1.83 ml, 14.86 mmol)を氷冷攪拌下10分間かけて滴下し、本反応液に(±)-2-フェニル-1,4-ベンズオキサジン-3-オン-8-カルボン酸(500 mg, 1.86 mmol)のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液を加え同温で5分間、室温で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷して水(20 ml)を滴下し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層は、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥して、溶媒を減圧留去することにより(±)-2-フェニル-1,4-ベンズオキサジン-8-メタノール(397 mg, 89%)を微橙色油状物質として得た。

IR (Neat) 3375, 1607 cm^{-1}

2) (±)-2-フェニル-1,4-ベンズオキサジン-8-メタノール(600 mg, 2.49 mmol)のジエチルエーテル(22 ml)溶液に、氷冷攪拌下炭酸ナトリウム(2.90g, 27.35 mmol)を加えた後、無水トリフルオロ酢酸(3.86 ml, 27.35 mmol)を滴下し、同温で15分間、室

温で15分間攪拌した。反応液を氷冷して氷水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥して、溶媒を減圧留去した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて粉碎し、ろ取して乾燥することにより(±)-4-トリフロロアセチル-8-トリフロロアセトキシメチル-2-フェニル-1,4-ベンズオキサジン (973 mg,

5 90%)を無色結晶として得た。

m. p. : 91~92°C、IR (Nujol) 1781, 1705 cm^{-1}

3) (±)-4-トリフロロアセチル-8-トリフロロアセトキシメチル-2-フェニル-1,4-ベンズオキサジン(953 mg, 2.20 mmol)のメタノール (19 ml)溶液に、室温でグリシン緩衝液(pH 10, 6.33 ml)を滴下し、30分間攪拌した。本反応液に水(70 ml)を加え室温
10 で20分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層は、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥して、溶媒を減圧留去することにより(±)-4-トリフロロアセチル-2-フェニル-1,4-ベンズオキサジン-8-メタノール(793 mg, 収率定量的)を微橙色油状物質として得た。

IR (Neat) 3400, 1704 cm^{-1}

15 この化合物は、実施例71で原料として用いた。

製造例16

(5-メトキシ-2-フェニル)ベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸を常法によりリチウムアルミニウムヒドライドで還元して、(5-メトキシ-2-フェニル)ベンゾ[b]フラン-7-メタノールを合成した。

20 m. p. : 150~151°C

この化合物は、実施例80で原料として用いた。

製造例17

3-ヒドロキシメチルフラボン-8-カルボン酸を常法によりヒドロキシ基をアセチル化後カルボキシル基を還元して、3-アセトキシメチルフラボン-8-メタノールを合成した。

25 m. p. : 204~206°C、IR (Nujol) 1739, 1616 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 337 $[\text{M-H}]^-$.

この化合物は、実施例81で原料として用いた。

製造例18

3-ボロモメチルフラボン-8-カルボン酸エチルエステルに常法によりジメチルアミンを反応させた後還元して、3-ジメチルアミノメチルフラボン-8-メタノールを合成した。

m. p. : 149.5~150.5°C、IR (Nujol) 3448, 1627 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例 8 2 で原料として用いた。

5 製造例 1 9

1) 製造例 1 7 で合成した 3-アセトキシメチルフラボン-8-メタノールのヒドロキシ基を常法によりメトキシメチル化しアセチル基を除去後生成したアルコールを酸化して 8-メトキシメトキシメチルフラボン-3-カルボン酸を合成した。

m. p. : 142~143°C、IR (Nujol) 1731, 1621, 1606 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 339 $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 2) 8-メトキシメトキシメチルフラボン-3-カルボン酸にアジ化ジフェニルホスホリル、*t*-ブタノールを順に反応させた後、塩酸水-ジオキサンで加水分解して 3-アミノフラボン-8-メタノールを合成した。

m. p. : 191.5~192.5°C、IR (Nujol) 3391, 3302, 1606 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 268

$[\text{M}+\text{H}]^+$

15 この化合物は、実施例 8 3 で原料として用いた。

製造製 2 0

(5-アミノ-2-フェニル)ベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸メチルエステルを常法によりアミノ基をジメチル化後エステル基をリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、(5-ジメチルアミノ-2-フェニル)ベンゾ[b]フラン-7-メタノールを合成した。

20 m. p. : 115~116°C、IR (Nujol) 3243, 1734, 1703 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例 8 4 で原料として用いた。

製造製 2 1

1) 2-アセトアミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(1.444 g, 6.06 mmol)及び6N塩酸(30 ml)の混合物を15分間加熱還流した。反応液を氷冷し、10%炭酸カリウム水溶液でpH 8として酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層は水、飽和食塩水で順に洗
25 浄後、乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1)で精製し、2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(987 mg, 83%)を黄色結晶として得た。

m. p. : 94~96°C、APCI-MS m/z : 197 $[M+H]^+$

2) 2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(980 mg, 5.00 mmol)のメタノール(20 ml)-テトラヒドロフラン(10 ml)溶液に10% パラジウム炭素(水分 51.7%, 250 mg)を加え、水素気流下室温で3時間攪拌した。触媒をろ去し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液を合わせて溶媒を減圧留去することにより2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステル(814 mg, 98%)を黄緑色固体として得た。

m. p. : 65~67°C、IR (Nujol) 3451, 3314, 1701, 1619 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 167 $[M+H]^+$

3) 2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステル(4.00g, 24.07 mmol)及びベンズアルデヒド(2.56 g, 24.07 mmol)のニトロベンゼン(60 ml)溶液を155~160°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を室温としてそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20及び4)で精製し、2-フェニルベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(3.89 g, 64%)を淡黄色結晶として得た。

m. p. : 125~127°C、IR (Nujol) 3364, 1709 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 253 $[M+H]^+$

4) 60% 水素化ナトリウム(32 mg, 0.793 mmol)をn-ヘキサンで洗浄後、2-フェニルベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(200mg, 0.793 mmol)のDMF(1.2 ml)溶液を室温で滴下し、1.5時間室温攪拌した。本反応液に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(0.15 ml, 0.841 mmol)を滴下し、室温で2時間攪拌後、氷冷して水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層は水、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=7及び2.5)で精製し、(溶出した順に)1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-2-フェニルベンズイミダゾール-4又は7-カルボン酸メチルエステル(113 mg, 37%)及び1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-2-フェニルベンズイミダゾール-4又は7-カルボン酸メチルエステル(133 mg, 44%)をそれぞれ無色油状物質として得た。溶出した化合物の順に物性を示す。

IR (Neat) 2952, 1722 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 383 $[M+H]^+$ 、IR (Neat) 2951, 1723 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 383 $[M+H]^+$

- 5) 1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-2-フェニルベンズイミダゾール-4 又は 7-カルボン酸メチルエステル (120 mg, 0.314 mmol) (後から溶出した化合物) をリチウムアルミニウムハイドライドで還元して、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-2-フェニルベンズイミダゾール-4 又は 7-メタノール (94 mg, 85%) を無色結晶として得た。
- m. p. : 96~100°C, IR (Nujol) 3181 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- この化合物は、実施例 8 5 で原料として用いた。

製造例 2 2

- 製造例 1 9 の 1) で得た 8-メトキシメトキシメチルフラボン-3-カルボン酸を常法によりアミド化し、塩酸水-メタノールでメトキシメチル基を除去した後、塩化チオニルで処理して 8-クロロメチル-3-ジメチルカルバモイルフラボンを合成した。
- m. p. : 202~203°C, IR (Nujol) 1638, 1630, 1616 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- この化合物は、実施例 8 6 で原料として用いた。

製造例 2 3

- 製造例 1 9 の 1) で得た 8-メトキシメトキシメチルフラボン-3-カルボン酸を常法によりメチルエステル化し、塩酸水-メタノールでメトキシメチル基を除去した後、塩化チオニルで処理して 8-クロロメチル-3-メトキシカルボニルフラボンを合成した。
- m. p. : 149.5~150.5°C, IR (Nujol) 1732, 1637 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- この化合物は、実施例 8 7 で原料として用いた。

製造例 2 4

- 製造例 1 9 の 1) で得た 8-メトキシメトキシメチルフラボン-3-カルボン酸を常法によりメトキシメチル基を除去し、カルボキシル基をジフェニルメチルエステルに変換した後、塩化チオニルで処理して 8-クロロメチル-3-ジフェニルメトキシカルボニルフラボンを合成した。
- m. p. : 185.5~186°C, IR (Nujol) 1731, 1629 cm^{-1} , ESI-MS m/z : 485 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
- この化合物は、実施例 8 8 で原料として用いた。

製造例 2 5

8-ヒドロキシメチル-3-メチルフラボンを塩化チオニルで処理して8-クロロメチル-3-メチルフラボンを合成した。

m. p. : 112.5~113.5°C、IR (Nujol) 1622, 1601 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例91で原料として用いた。

5 製造例26

1) 2,6-ジブロモナフタレン (2.20 g, 7.70 mmol)を原料にして、パラジウム触媒を用いるアミノ化反応で2-[ビス-2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ-6-ブロモナフタレン (2.29 g, 61 %)を黄色油状物質として得た。

IR (Neat) 1625, 1585 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 490/492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 2) 2-[ビス-2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ-6-ブロモナフタレン (205 mg, 0.42 mmol)を原料にして、製造例5に準じて2-[ビス-2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ-ナフタレン-6-ボロン酸 (124 mg, 65 %)を黄色油状物質として得た。本品は、そのまま実施例94の原料として用いた。

製造例27

- 15 1) 2-アミノ-5-ブロモピリジン (2.0 g, 11.56 mmol)のメタノール (465 ml) 溶液に、室温で37%ホルムアルデヒド水溶液 (13.55 ml, 180.3 mmol)を滴下後、塩化亜鉛 (3.94 g, 28.90 mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.63 g, 57.80 mmol) のメタノール (155 ml) 溶液を滴下して室温で4時間攪拌した。反応液に5°Cで氷水 (300 ml)を加えた後、メタノールを減圧留去して酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1/1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=24及び5)で精製して5-ブロモ-2-ジメチルアミノ-ピリジン (1.00g, 43 %)を無色結晶として得た。
- 20

m. p. : 39~41°C、IR (Nujol) 1588 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 201/203 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 2) 5-ブロモ-2-ジメチルアミノピリジン (402 mg, 2.00 mmol)を原料にして、製造例5に準じて2-ジメチルアミノピリジン-5-ボロン酸 (321 mg, crude 97 %)を微褐色粉末として得た。本品は、そのまま実施例97及び110の原料として使用した。

製造例28

1) 5-プロモ-2-クロロピリジン(600 mg, 3.12 mmol)及びチオモルホリン(1.60 g, 15.59 mmol)の混合物を 100° C で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル = 50)で精製して 5-プロモ-2-チオモルホリノピリジン(465 mg, 58 %)を無色油状物質として得た。

IR (Neat) 1581, 1481 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 259/261 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 5-プロモ-2-チオモルホリノピリジン(706 mg, 2.72 mmol)の脱気したトルエン(30 ml)―1,4-ジオキサン(30 ml)溶液に室温でトリエチルアミン(30 ml)、ビス(トリブチルスズ)(3.05 ml, 6.04 mmol)の及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(315 mg, 0.272 mmol)を加え脱気してアルゴン置換後、95-100° C で 14 時間加熱攪拌した。反応液を室温とし溶媒を減圧留去した。残さをアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス(登録商標) NH)(n-ヘキサン/酢酸エチル = 100)で精製し 5-トリ-n-ブチルスタニル-2-チオモルホリノピリジン(467 mg, 37%)を無色油状物質として得た。

IR (Neat) 1575, 1535, 1483 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 467/469/471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例 107 で原料として用いた。

製造例 29

1) 5-プロモ-2-クロロピリミジン(1.79 g, 10 mmol)に 50%ジメチルアミン水溶液(30 ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層は、飽和食塩水で洗浄して乾燥後溶媒を減圧留去した。残さを 40° C で 2 時間減圧乾燥して 5-プロモ-2-ジメチルアミノピリミジン(1.83 g, 90%)を無色結晶として得た。

m. p. : 81~82° C, IR (Nujol) 1586, 1527 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 202/204 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 5-プロモ-2-ジメチルアミノピリミジン(1.75 g, 8.66 mmol)のテトラヒドロフラン(18 ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78° C で n-ブチルリチウム(1.5 M n-ヘキサン溶液; 6.06 ml, 9.09 mmol)を 15 分間かけて滴下し、同温で 2 時間攪拌後、塩化トリ-n-ブチルスズ(2.5 ml)を滴下し、同温で 0.5 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応液に

10%フッ化カリウム水溶液(50 ml)、酢酸エチル(50 ml)を順に加え、室温で0.5時間攪拌後、有機層を分取した。有機層は、水、飽和食塩水で順に洗浄して、乾燥後溶媒を減圧留去した。残さをアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス(登録商標) NH)(n-ヘキサン)で精製し、5-トリ-n-ブチルスタニル-2-ジメチルアミノピリミジン(2.65 g, 74 %)を無色油状物質として得た。

IR (Neat) 2955, 2925, 2870, 2853, 1569, 1519 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 410/412/414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例108及び109で原料として用いた。

製造例30

10 N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル(700 mg, 1.28 mmol)の脱気したN-メチルピロリドン(2.1 ml)溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(37 mg, 0.04 mmol)、トリフェニルホスフィン(69 mg, 0.261 mmol)を順に加え50℃で10分間加熱攪拌後、室温としてヨウ化第一銅(24 mg, 0.125 mmol)を加えた。反応液を50℃で10分間加熱攪拌後、室温としてテトラメチルスズ(0.39 ml, 2.82 mmol)を滴下して封管中65℃で18時間攪拌した。反応液を氷冷して、水(10 ml)、飽和フッ化ナトリウム水溶液を順に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層は、水、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5)で精製してN-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジメチル-L-チロシン メチルエステル(230 mg, 56%)を褐色油状物質として得た。

IR (Neat) 3389, 1739, 1695 cm^{-1} , APCI-MS m/z : 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$

この化合物は、実施例90で原料として用いた。

製造例31

25 4-アミノ-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル(9.30 g, 30.6 mmol)のジメチルホルムアミド(305 ml)溶液にN-クロロコハク酸イミド(9.79 g, 73.32 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、55℃で2.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、酢酸エチル及び水を加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8として、酢酸エチルで抽出した。抽出層は、水、飽和食塩水で順に洗浄後、乾燥して、溶媒を減圧留去した。

残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=6)で精製して4-アミノ-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル(8.49 g, 74%)を無色結晶として得た。

m. p. : 124~125°C、IR (Nujol) 3300, 1742, 1707 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 371/373

5 [M-H]⁻

この化合物は、実施例91で原料として用いた。

以下の実施例で得られた化合物を、表1~表13に示す。なお、以下の実施例においては、1)で中間体の物性を示し、2)は目的化合物の物性を示す。

実施例1

10 1) N-*t*-ブトキシカルボニル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル (274mg, 0.5 mmol)、3-ブロモ-1-プロパノール (76mg, 0.55mmol)およびトリフェニルホスフィン (328mg, 1.25mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-15°Cでジエチルアゾジカルボキシレート (197 μl , 1.25mmol) を滴下し、同温度で0.5時間、0~5°Cで0.5時間、室温で23時間攪拌した。反応液の溶媒を室

15 温で減圧除去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9) で精製して、O-(3-ブロモプロピル)-N-*t*-ブトキシカルボニル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル (145mg, 43%) を無色結晶として得た。

m. p. : 102~103°C、IR (Nujol) 3345, 1751, 1722, 1684 cm^{-1}

20 APCI-MS m/z : 685 [M+NH₄]⁺、

2) O-(3-ブロモプロピル)-N-*t*-ブトキシカルボニル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル (131mg, 0.196 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液の溶媒を室温で減圧留去し、残さをテトラヒドロフラン (2 ml) -水 (2 ml) に溶解し、氷冷攪拌下、水酸化リチウム-水和物 (25 mg, 0.596 mmol) を加え、同温度で4.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (0.2 ml)、

25 水 (5 ml) を加え、室温で30分間攪拌して、析出物をろ取し、水洗後、減圧乾燥して、O-(3-ブロモプロピル)-3,5-ジヨード-L-チロシン (79mg, 71%) を無色結晶として得た。

m. p. : 213~215°C (dec.)、IR (Nujol) 3385, 3272, 1603 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 2.40 (2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 6.0, 15 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 6.0, 15 Hz), 3.77 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.23 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.76 (2H, s)、ESI-MS m/z: 552 [M-H]⁻

5 元素分析: C₁₂H₁₄BrI₂NO₃ · 0.6H₂O として、計算値: C, 25.25; H, 2.71; N, 2.48; Br, 14.15、実測値: C, 25.27; H, 2.64; N, 2.57; Br, 14.41.

実施例 2

1) N-トリフルオロアセチル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル(272 mg, 0.5 mmol)、4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジルアルコール (119 mg, 0.55 mmol) 及び
10 トリフェニルホスフィン(328 mg, 1.25 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、-15 °Cでジエチルアゾジカルボキシレート(40 % トルエン溶液 0.55 ml)を滴下し、同温度で1.5時間攪拌した。反応液の溶媒を室温で減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル= 2)で精製して、
15 N-トリフルオロアセチル-O-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル(280 mg, 76 %)を無色結晶として得た。

m. p. : 154~156°C (dec.)、IR (Nujol) 3395, 3285, 1725, 1702, 1607, 1557 cm⁻¹、¹H NMR (CDCl₃): δ 3.06 (1H, dd, J = 5.3, 14 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 5.8, 14 Hz), 3.83 (3H, s), 4.70 (1H, s), 4.81 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.79-6.87 (3H, m), 6.93-7.00 (4H, m), 7.52 (2H, s), 7.56-7.61 (2H, m)、ESI-MS m/z: 740 [M-
20 H]⁻

元素分析: C₂₅H₂₀F₃I₂NO₆として、計算値: C, 40.51; H, 2.72; N, 1.89; F, 7.69、実測値: C, 40.69; H, 2.67; N, 1.96; F, 7.85

2) N-トリフルオロアセチル-O-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステル(235 mg, 0.317 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)-
25 水(1 ml)溶液に、氷冷下、水酸化リチウム-水和物(47 mg, 1.12 mmol)を加え、室温で7.5時間、0~5°Cで16時間反応させた。反応混合物を水で希釈し、氷冷下、1 N 塩酸(0.79 ml)でpH 4~5として、室温で1.5時間攪拌後、析出物をろ取した。得られた結晶を水、エタノールで順に洗浄後乾燥して、O-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジ

ル]-3,5-ジヨード-L-チロシン(188 mg, 90 %) を微黄色結晶として得た。

m. p. : 183~185°C (dec.)、IR (Nujol) 1608 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.07 (1H, dd), 3.14 (1H, dd), 4.25 (1H, quasi-t), 4.92 (2H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 6.92-7.01 (4H, m), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (2H, s)、

5 ESI-MS m/z : 630 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{NO}_5 \cdot 0.3\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 41.39; H, 3.38; N, 2.14; I, 38.70、実測値: C, 41.43; H, 3.12; N, 2.16; I, 38.43

実施例 3

実施例 2 に準じて、N-トリフルオロアセチル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステルから相当する中間体を経て目的化合物を合成した。

1) m. p. : 95~99°C、IR (Nujol) 3250, 1738, 1705, 1563 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 690 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 180~182°C、IR (Nujol) 3396, 1625, 1595 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 1.61-1.72 (2H, m), 1.81-1.98 (4H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 7.2$, 14 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 5.8$, 14 Hz), 3.59 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.24 (1H, quasi-t), 7.75 (2H, s)、ESI-MS m/z : 580 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrI}_2\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 28.46; H, 3.24; N, 2.37; Br, 13.52; I, 42.94、実測値: C, 28.59; H, 3.05; N, 2.36; Br, 13.53; I, 42.80

実施例 4

20 実施例 2 に準じて、N-トリフルオロアセチル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステルから相当する中間体を経て目的化合物を合成した。

1) m. p. : 137~140°C、IR (Nujol) 3289, 1737, 1700, 1559 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 648 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 216~218°C (dec.)、IR (Nujol) 3608, 3387, 3280, 1603 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.99 (1H, dd, $J = 7.1$, 14 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 6.0$, 14 Hz), 3.88 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.20-4.27 (3H, m), 7.76 (2H, s)、ESI-MS m/z : 538 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrI}_2\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 23.68; H, 2.53; N, 2.51; Br,

14. 32、実測値：C, 23.98; H, 2.48; N, 2.72; Br, 14.11

実施例 5

実施例 2 に準じて N-トリフルオロアセチル-3,5-ジヨード-L-チロシン メチルエステルから相当する中間体を経て目的化合物を合成した。

5 1) m. p. : 91~94°C、IR (Nujol) 3297, 1738, 1705, 1561 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 676 $[\text{M-H}]^{-}$

2) m. p. : 200~210°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1596, 1531, 1508 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 1.93-2.63 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J = 7.0, 15 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 5.8, 15 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.22 (1H, quasi-t), 7.75 (2H, s)、ESI-MS m/z: 566 $[\text{M-H}]^{-}$

10

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrI}_2\text{NO}_3$ として、計算値: C, 27.49; H, 2.84; N, 2.47; Br, 14.07; I, 44.69、実測値: C, 27.59; H, 2.93; N, 2.37; Br, 13.64; I, 44.39

実施例 6

15 1) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル (252 mg, 0.7 mmol)、[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メタノール (193 mg, 0.857 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (374 mg, 1.43 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、5 °C でジエチルアゾジカルボキシレート (40 % トルエン溶液 0.63 ml) を滴下し、同温度で 60 時間攪拌した。反応液の溶媒を室温で減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4) で精製して、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシン メチルエステル (324 mg, 82 %) を無色結晶として得た。

20

m. p. : 168~170°C、IR (Nujol) 3308, 1741, 1703, 1555 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 565 $[\text{M-H}]^{-}$

25

2) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシン メチルエステル (246 mg, 0.434 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、5 °C で 0.5 N 水酸化リチウム (4.5 ml, 2.25 mmol) を加え、5 °C で

84 時間反応させた。反応混合物を水で希釈し、氷冷下、1 N 塩酸で pH 3~4 として、5 °C で放置後、析出物をろ取した。得られた固体を水洗後、乾燥して、3,5-ジクロロ-0-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシン (198 mg, 94 %) を無色固体として得た。

5 m. p. : 233~238°C (dec.)、IR (Nujol) 3431, 1615, 1553, 1317, 967, 871, 709 cm^{-1} 、 ^1H -NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.03 (1H, dd, $J = 7.0, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.29 (1H, br t, $J = 6.7$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.45 (2H, s), 7.43-7.50 (1H, m), 7.57 (1H, br d, $J = 6.6$ Hz), 7.61-7.70 (3H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz), 8.15-8.22 (2H, m)、ESI-MS m/z : 455 $[\text{M-H}]^-$

10 元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 57.04; H, 4.37; N, 5.78; Cl, 14.64、実測値: C, 56.97; H, 4.32; N, 5.68; Cl, 14.56

3) 3,5-ジクロロ-0-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩を3,5-ジクロロ-0-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシンを原料として常法により、合成した。

15 m. p. : 225~225.5°C (dec.)、IR (Nujol) 3480, 1755, 1619, 1548 cm^{-1} 、 ^1H -NMR (DMSO-d_6): δ 3.06-3.20 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.37 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.41 (2H, s), 7.45 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.48 (2H, s), 7.54-7.59 (1H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz), 8.14-8.21 (2H, m), 8.67 (3H, br)、APCI-MS m/z : 471 $[\text{M+H}]^+$

20 元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.37; H, 4.22; N, 5.48; Cl, 20.80、実測値: C, 56.24; H, 4.05; N, 5.44; Cl, 20.98

実施例 7

実施例 6 に準じて、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシンメチルエステルからそれぞれ相当する中間体を経て、以下の実施例 7~39 の目的化合物を合成

25 した。

1) m. p. : 159~161°C、IR (Nujol) 3280, 2223, 1743, 1701, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 549 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 220~223°C (dec.)、IR (Nujol) 3372, 2223, 1664, 1634 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.12 (1H, dd, $J = 7.1, 14$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 5.9, 14$ Hz), 4.30 (1H, quasi-t), 5.10 (2H, s), 7.47 (2H, s), 7.59-7.75 (6H, m), 7.83 (1H, td, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 1.0, 7.8$ Hz)、ESI-MS m/z : 439 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 5 元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 60.62; H, 4.33; N, 6.15; Cl, 15.56、実測値: C, 60.35; H, 4.25; N, 5.97; Cl, 15.95.

実施例 8

1) m. p. : $101\sim 102^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) 3290, 1738, 1705, 1564 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 488 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 10 2) m. p. : $215\sim 217^\circ\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 1609 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.11 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 5.9, 14$ Hz), 4.28 (1H, quasi-t), 5.11 (2H, s), 7.00 (1H, m), 7.44 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 1.7, 8.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (1H, br d), 7.99 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)、ESI-MS m/z : 378 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 15 元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ として、計算値: C, 56.86; H, 3.98; N, 3.68; Cl, 18.65、実測値: C, 56.77; H, 3.91; N, 3.65; Cl, 18.63

実施例 9

1) m. p. : $112\sim 115^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) 3263, 1747, 1705, 1554 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 529 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 20 2) m. p. : $198\sim 205^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) 3400, 1587, 1555, 1279, 1007, 879, 800, 779, 713 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 2.99-3.19 (4H, m), 4.25-4.32 (3H, m), 7.40 (2H, s), 7.50-7.57 (3H, m), 7.94-8.01 (2H, m), 8.05 (1H, br s)、ESI-MS m/z : 443 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

- 元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 54.68; H, 4.59; N, 6.38; Cl, 16.14、実測値: C, 54.80; H, 4.60; N, 6.49; Cl, 16.24

実施例 10

1) m. p. : $124\sim 125^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) 3470, 3299, 1737, 1706, 1610, 1558, 1503 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 556 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2) m.p. : 214-215°C (dec.)、IR (Nujol) 3410, 3360, 1613 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.07 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.28 (1H, quasi-t), 4.94 (2H, s), 6.80-6.85 (2H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 7.43 (2H, s), 7.47-7.52 (2H, m)、ESI-MS m/z : 446 $[\text{M-H}]^-$

5 元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 58.59; H, 4.31; N, 3.11; Cl, 15.72、実測値: C, 58.59; H, 4.21; N, 3.08; Cl, 15.65

実施例 1 1

1) m.p. : 119~122°C、IR (Nujol) 3300, 3129, 1747, 1701, 1554 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 515 $[\text{M-H}]^-$

10 2) m.p. : 212~218°C (dec.)、IR (Nujol) 3395, 1601, 1584, 1280, 1017, 778, 711 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.06 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 5.9, 14$ Hz), 4.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.04 (2H, s), 7.43 (2H, s), 7.54-7.60 (3H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 8.27 (1H, s)、ESI-MS m/z : 405 $[\text{M-H}]^-$

15 元素分析: : $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 53.66; H, 4.27; N, 6.59; Cl, 16.67、実測値: C, 53.43; H, 4.01; N, 6.35; Cl, 16.68

実施例 1 2

1) m.p. : 105~107°C、IR (Nujol) 3270, 1743, 1705, 1555, 1505 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 513 $[\text{M-H}]^-$

20 2) m.p. : 231~233.5°C (dec.)、IR (Nujol) 3020, 1627, 1593, 1528, 1502, 1404, 1322, 1269, 877, 719 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.09 (1H, dd, $J = 7.1, 15$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 6.0, 15$ Hz), 4.27 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.32 (2H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.35 (2H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.41-7.46 (3H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, br s)、ESI-MS m/z : 403 $[\text{M-H}]^-$

25 元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ として、計算値: C, 59.27; H, 4.48; N, 6.91; Cl, 17.50、実測値: C, 59.08; H, 4.28; N, 6.75; Cl, 17.52

実施例 1 3

1) m.p. : 97~99.5°C、IR (Nujol) 3264, 1737, 1703, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS

m/z: 563 [M-H]⁻

2) m. p. : 221~224°C (dec.)、IR (Nujol) 3060, 1625, 1590, 1512, 1404, 1265, 1034, 1003, 875, 803, 777, 737 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 2.99-3.19 (4H, m), 4.23-4.33 (3H, m), 7.39 (2H, s), 7.48-7.59 (2H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.13 (1H, s)、ESI-MS m/z: 455 [M-H]⁻

元素分析: C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₄ として、計算値: C, 52.71; H, 3.76; N, 6.15; Cl, 23.34、実測値: C, 52.45; H, 3.58; N, 6.26; Cl, 23.05

実施例 1 4

1) m. p. : 138~140°C、IR (Nujol) 3271, 1743, 1704 cm⁻¹、ESI-MS m/z: 543 [M-H]⁻

2) m. p. : 202~206°C (dec.)、IR (Nujol) 3499, 3396, 1641, 1604, 1583 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 2.38 (3H, s), 2.96-3.18 (4H, m), 4.22-4.29 (3H, m), 7.37 (2H, s), 7.48-7.56 (3H, m), 7.89-7.94 (2H, m)、ESI-MS m/z: 433 [M-H]⁻

15 元素分析: C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₄ · 1.2H₂O として、計算値: C, 55.20; H, 4.92; N, 6.16; Cl, 15.52、実測値: C, 55.07; H, 4.75; N, 6.15; Cl, 15.69

実施例 1 5

1) m. p. : 123~124°C、IR (Nujol) 3271, 1740, 1705 cm⁻¹、ESI-MS m/z: 545 [M-H]⁻

20 2) m. p. : 205~210°C (dec.)、IR (Nujol) 3396, 1587 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 3.03 (1H, dd, J = 7.3, 14 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 6.0, 14 Hz), 4.22-4.33 (3H, m), 7.37 (2H, s), 7.48-7.53 (4H, m), 7.88-7.96 (2H, m)、ESI-MS m/z: 435 [M-H]⁻

25 元素分析: C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₃S · H₂O として、計算値: C, 52.75; H, 4.43; N, 6.15; Cl, 15.57; S, 7.04、実測値: C, 52.56; H, 4.39; N, 6.07; Cl, 15.42; S, 6.88

実施例 1 6

1) m. p. : 112~113°C、IR (Nujol) 3297, 1757, 1701 cm⁻¹、APCI-MS m/z: 514 [M+H]⁺

2) m. p. : 228~231°C (dec.)、IR (Nujol) 3406, 1593 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.03 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.22-4.34 (3H, m), 7.37 (2H, s), 7.47-7.54 (3H, m), 7.83-7.92 (4H, m)、ESI-MS m/z : 402 $[\text{M-H}]^-$

5 元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 59.73; H, 5.01; N, 3.32; Cl, 16.79、実測値: C, 59.67; H, 4.82; N, 3.21; Cl, 16.76

実施例 17

1) m. p. : 144~147°C、IR (Nujol) 3295, 1751, 1698, 1553 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 579 $[\text{M-H}]^-$

10 2) m. p. : 232~233°C (dec.)、IR (Nujol) 3380, 1630, 1586, 1405, 1265, 1193, 1003, 878, 800, 754, 741 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.04-3.20 (3H, m), 4.22-4.44 (3H, m), 7.39 (2H, s), 7.58-7.66 (2H, m), 7.96-8.03 (1H, m), 8.05-8.14 (4H, m), 8.55 (1H, br s)、ESI-MS m/z : 469 $[\text{M-H}]^-$

15 元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 59.12; H, 4.51; N, 5.75; Cl, 14.54、実測値: C, 59.22; H, 4.29; N, 5.72; Cl, 14.41

実施例 18

1) m. p. : 88~92°C、IR (Nujol) 3295, 1758, 1701, 1558, 1505 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 570 $[\text{M-H}]^-$

20 2) m. p. : 230-233°C (dec.)、IR (Nujol) 3060, 1625, 1589, 1505, 1403, 1319, 1264, 1248, 1210, 1037, 939, 876, 838, 801, 786 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.06 (1H, dd, $J = 7.1, 14.7$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 6.0, 14.7$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.27 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.92-7.06 (5H, m), 7.10 (1H, br), 7.21 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (2H, s)、ESI-MS m/z : 460 $[\text{M-H}]^-$

25 元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ として、計算値: C, 59.75; H, 4.58; N, 3.03; Cl, 15.34、実測値: C, 59.49; H, 4.41; N, 2.99; Cl, 15.23

実施例 19

1) m. p. : 112~114°C、IR (Nujol) 3269, 1746, 1706 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) m. p. : 215~220°C (dec.)、IR (Nujol) 3395, 1583 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.06 (1H, dd, $J = 7.0, 14 \text{ Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J = 6.0, 14 \text{ Hz}$),
5 4.30 (1H, quasi-t), 5.55 (2H, s), 7.43 (2H, s), 7.50~7.55 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.92~7.97 (2H, m)、ESI-MS m/z : 421 $[\text{M}-\text{H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 51.71; H, 4.11; N, 6.35; Cl, 16.00; S, 7.23、実測値: C, 51.57; H, 3.95; N, 6.44; Cl, 15.96; S, 7.20

実施例 20

10 1) m. p. : 119~121°C、IR (Nujol) 3273, 1741, 1702 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 512 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2) m. p. : 220~226°C (dec.)、IR (Nujol) 3390, 1585 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.05 (1H, dd, $J = 7.3, 14 \text{ Hz}$), 3.09 (1H, dd, $J = 6.2, 14 \text{ Hz}$),
15 3.62 (2H, t, 6.8 Hz), 4.23 (1H, quasi-t), 4.31 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.36 (2H, s), 7.45~7.62 (4H, m), 7.85 (1H, br d), 7.95 (1H, m), 8.14 (1H, br d)、ESI-MS m/z : 402 $[\text{M}-\text{H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 59.73; H, 5.01; N, 3.32; Cl, 16.79、実測値: C, 59.51; H, 4.88; N, 3.35; Cl, 16.76

実施例 21

20 1) m. p. : 109~111°C、IR (Neat) 3400, 3320, 1740, 1713, 1557, 1506 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 556 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2) m. p. : 193°C (dec.)、IR (Nujol) 3631, 3294, 1603, 1589, 1509, 1405, 1312, 1264, 1248, 1205, 974, 842, 786 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ
25 3.05 (1H, dd, $J = 7.2, 14 \text{ Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J = 5.8, 14 \text{ Hz}$), 4.0~4.5 (1H, overlapped with H_2O), 4.96 (2H, s), 6.78~6.85 (2H, m), 6.88~6.95 (3H, m), 7.08 (1H, br), 7.17 (1H, br d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.41 (2H, s)、ESI-MS m/z : 446 $[\text{M}-\text{H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 57.11; H, 4.49; N, 3.03; Cl,

15. 32、実測値: C, 57.24; H, 4.34; N, 3.02; Cl, 15.09

実施例 2 2

1) m.p. : 203~205°C、IR (Nujol) 3256, 1747, 1702, 1613 cm^{-1} 、ESI-MS
m/z: 581 $[\text{M-H}]^{-}$

5 2) m.p. : 239~241°C (dec.)、IR (Nujol) 3457, 1614 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6):
 δ 2.84 (1H, dd, $J = 7.9, 14$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.6, 14$ Hz), 3.50 (1H, dd,
 $J = 4.6, 7.9$ Hz), 5.32 (2H, s), 6.99 (2H, m), 7.35-7.52 (4H, m), 7.74 (1H, dd,
 $J = 1.1, 7.9$ Hz), 7.96 (2H, m)、ESI-MS m/z: 471 $[\text{M-H}]^{-}$

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.64; H, 4.05; N, 5.76;

10 Cl, 14.54 実測値: C, 57.05; H, 4.12; N, 5.56; Cl, 13.99

実施例 2 3

1) m.p. : 120~122°C、IR (Nujol) 3291, 1751, 1701, 1555 cm^{-1} 、ESI-MS
m/z: 579 $[\text{M-H}]^{-}$

2) m.p. : 205~215°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 3270, 1613, 1553, 1263,
15 1002, 794 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.00 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz),
3.10 (1H, dd, $J = 6.2, 14$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.22 (1H, t, $J = 6.4$
Hz), 4.44 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.33 (2H, s), 7.34-7.45 (2H, m), 7.60-7.72 (4H,
m), 8.19-8.25 (2H, m)、ESI-MS m/z: 469 $[\text{M-H}]^{-}$

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 59.79; H, 4.43; N, 5.81;

20 Cl, 14.71、実測値: C, 59.56; H, 4.15; N, 5.75; Cl, 14.72

実施例 2 4

1) m.p. : 127~130°C、IR (Nujol) 3283, 1739, 1703, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS
m/z: 538 $[\text{M-H}]^{-}$

2) m.p. : 240~242°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 3260, 1622, 1274, 1191,
25 1002, 794, 757, 747 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.08 (1H, dd, $J =$
7.0, 14 Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.30 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.44
(2H, s), 7.41-7.49 (4H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.72 (1H, br
d, $J = 8.2$ Hz), 8.18 (2H, br d, $J = 7.7$ Hz)、ESI-MS m/z: 428 $[\text{M-H}]^{-}$

元素分析 : $C_{22}H_{17}Cl_2NO_4 \cdot 0.5H_2O$ として、計算値: C, 60.15; H, 4.13; N, 3.19; Cl, 16.14、実測値: C, 60.33; H, 4.02; N, 3.15; Cl, 16.12

実施例 2 5

1) m. p. : 138~142°C、IR (Nujol) 3280, 1743, 1702 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 595

5 [M-H]⁻

2) m. p. : 237~240°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1616 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 3.02 (1H, dd, J = 7.6, 14 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 6.2, 14 Hz), 3.89 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.40~7.48 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J = 1.2, 7.7 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.2, 7.7 Hz), 8.10 (2H, m)、ESI-MS m/z: 487

10 [M+H]⁺

元素分析 : $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_5 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 57.04; H, 4.39; N, 5.54; Cl, 14.08、実測値: C, 56.97; H, 4.15; N, 5.54; Cl, 14.06

実施例 2 6

1) m. p. : 116~117°C、IR (Nujol) 3295, 1750, 1735, 1701 cm^{-1} 、ESI-MS m/z:

15 538 [M-H]⁻

2) m. p. : 221~223°C (dec.)、IR (Nujol) 3050~2600, 1605 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.32 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J = 7.7, 14 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.8, 14 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 4.8, 7.7 Hz), 5.04 (2H, s), 7.20~7.65 (12H, m)、ESI-MS m/z: 428 [M-H]⁻

20 元素分析 : $C_{23}H_{21}Cl_2NO_3 \cdot 0.2H_2O$ として、計算値: C, 63.66; H, 4.97; N, 3.23; Cl, 16.34、実測値: C, 63.77; H, 4.77; N, 3.22; Cl, 16.21

実施例 2 7

1) m. p. : 97~98°C、IR (Nujol) 3271, 1751, 1704, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z:

524 [M-H]⁻

25 2) m. p. : 210~212°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1627 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.85 (1H, dd, J = 7.7, 14 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.8, 14 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 4.8, 7.7 Hz), 4.90 (2H, s), 7.0~8.0 (13H, m)、ESI-MS m/z: 414 [M-H]⁻

元素分析 : $C_{22}H_{19}Cl_2NO_4 \cdot 0.7H_2O$ として、計算値: C, 61.61; H, 4.79; N, 3.27; Cl,

16.53、実測値: C, 61.62; H, 4.59; N, 3.28; Cl, 16.47

実施例 2 8

1) m.p. : 158~161°C、IR (Nujol) 3267, 1739, 1701, 1554 cm^{-1}

ESI-MS m/z: 595 $[\text{M-H}]^-$

5 2) m.p. : 220~223°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1601, 1552, 1305, 1259, 1237, 1195, 1033, 965, 957, 872, 798, 787, 729 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.29 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.40 (2H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 2.2, 7.9$ Hz), 7.45 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J = 7.7$ Hz),
10 7.53-7.60 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz)、ESI-MS m/z: 485 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 58.08; H, 4.26; N, 5.64;

Cl, 14.29、実測値: C, 57.89; H, 4.19; N, 5.60; Cl, 14.35

実施例 2 9

15 1) m.p. : 71~79°C、IR (Nujol) 3285, 1741, 1705, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 538 $[\text{M-H}]^-$

2) m.p. : 205~208°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1622, 1595 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2.88 (1H, dd, $J = 7.7, 14$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.8, 14$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 4.8, 7.7$ Hz), 4.20 (2H, s), 4.95 (2H, s), 7.14-7.38 (8H, m),
20 7.40 (2H, s), 7.56-7.59 (1H, m)、ESI-MS m/z: 428 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 62.88; H, 5.05; N, 3.19; Cl,

16.14、実測値: C, 62.89; H, 5.06; N, 3.11; Cl, 15.90

実施例 3 0

1) m.p. : 218~219°C、IR (Nujol) 3270, 1740, 1700 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 599
25 $[\text{M-H}]^-$

2) m.p. : 209~211°C、IR (Nujol) 3640, 3400, 1620 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.3, 15$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.1, 15$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 6.1, 7.3$ Hz), 5.41 (2H, s), 7.44 (2H, s), 7.47 (1H, dd, $J =$

7.8, 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz), 7.70–7.75 (2H, m), 7.86 (1H, dd, 1.1, 7.8 Hz), 8.14–8.20 (2H, m)、ESI-MS m/z : 489 $[M-H]^-$

元素分析: $C_{23}H_{17}Cl_3N_2O_4 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 54.19; H, 3.76; N, 5.50; Cl, 20.86、実測値: C, 54.13; H, 3.77; N, 5.34; Cl, 20.91

5 実施例 3 1

1) m.p. : 150~152°C、IR (Nujol) 3270, 1740, 1700 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 599 $[M-H]^-$

2) m.p. : 207~209°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1580 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.0, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 5.9, 14$ Hz),
10 4.28 (1H, dd, $J = 5.9, 7.0$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.44 (2H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 7.7, 7.9$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 1.1, 7.7$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 7.3, 8.1$ Hz), 7.73 (1H, ddd, $J = 1.7, 2.0, 8.1$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz), 8.10–8.13 (1H, m), 8.13 (1H, ddd, $J = 1.5, 1.7, 7.3$ Hz)、ESI-MS m/z : 489 $[M-H]^-$

元素分析: $C_{23}H_{17}Cl_3N_2O_4 \cdot 1.6H_2O$ として、計算値: C, 53.07; H, 3.91; N, 5.38;
15 Cl, 20.43、実測値: C, 52.79; H, 3.56; N, 4.88; Cl, 20.59

実施例 3 2

1) m.p. : 199~200°C、IR (Nujol) 3260, 1740, 1700, 1615, 1600 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 583 $[M-H]^-$

2) m.p. : 233~236°C (dec.)、IR (Nujol) 3360, 1620, 1600 cm^{-1} 、 1H NMR
20 (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.05 (1H, dd, $J = 7.1, 15$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 5.9, 15$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 5.9, 7.1$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.44 (2H, s), 7.43–7.53 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.19–8.26 (2H, m)、ESI-MS m/z : 473 $[M-H]^-$

実施例 3 3

25 1) m.p. : 183~185°C、IR (Nujol) 3280, 1749, 1704 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 566 $[M-H]^-$

2) m.p. : 214~218°C (dec.)、IR (Nujol) 3374, 1614 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.15 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 6.2, 14$ Hz),

4.27 (1H, t like), 5.45 (2H, s), 7.45 (2H, s), 7.57 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz), 8.37 (2H, m), 9.01 (2H, m)、ESI-MS m/z : 458 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_4 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 55.48; H, 4.02; N, 8.86; Cl, 14.89、実測値: C, 55.34; H, 3.80; N, 8.66; Cl, 14.78

実施例 3 4

1) m.p.: $174 \sim 176^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) $3262, 1737, 1703\text{ cm}^{-1}$ 、ESI-MS m/z : 555 $[M-H]^-$

2) m.p.: $227 \sim 230^\circ\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) $1644, 1612\text{ cm}^{-1}$ 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.05 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.27 (1H, t like), 5.38 (2H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 0.7, 3.5$ Hz), 7.43 (2H, s), 7.46 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 1.2, 7.7$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 1.2, 7.7$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 1.2, 7.7$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz)、ESI-MS m/z : 445 $[M-H]^-$

元素分析: $C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_5$ として、計算値: C, 56.37; H, 3.61; N, 6.26; Cl, 15.85、実測値: C, 56.08; H, 3.48; N, 6.13; Cl, 16.14

実施例 3 5

1) m.p.: $168 \sim 170^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) $3269, 1747, 1704, 1607\text{ cm}^{-1}$ 、ESI-MS m/z : 609 $[M-H]^-$

2) m.p.: $210 \sim 213^\circ\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) $3363, 1607\text{ cm}^{-1}$ 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.47 (3H, s), 3.05 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.4, 14$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, br s), 7.43 (2H, s), 7.58 (1H, br s), 8.05-8.10 (2H, m)、ESI-MS m/z : 501 $[M+H]^+$

元素分析: $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_5 \cdot 1.5H_2O$ として、計算値: C, 56.83; H, 4.77; N, 5.30; Cl, 13.42、実測値: C, 56.77; H, 4.62; N, 5.25; Cl, 13.45

実施例 3 6

1) m.p.: $179.5 \sim 180.5^\circ\text{C}$ 、IR (Nujol) $3107, 1740, 1699, 1616, 1557\text{ cm}^{-1}$ 、ESI-MS m/z : 579 $[M-H]^-$

2) m. p. : 221~231°C (dec.)、IR (Nujol) 3381, 1583, 1557, 1522 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.43 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J = 7.2, 15$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 6.0, 15$ Hz), 4.28 (1H, t like), 5.40 (2H, s), 7.42-7.48 (5H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)、ESI-MS m/z : 469 $[\text{M-H}]^-$

実施例 3 7

1) m. p. : 132~133°C、IR (Nujol) 3285, 1746, 1699, 1615, 1553, 1511 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 608 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 219~222°C (dec.)、IR (Nujol) 3463, 1609, 1509 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.98-3.07 (7H, m), 3.14 (1H, dd, $J = 5.8, 15$ Hz), 4.28 (1H, t like), 5.37 (2H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz), 7.94-8.01 (2H, m)、ESI-MS m/z : 498 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.93; H, 4.97; N, 7.97; Cl, 13.44、実測値: C, 56.93; H, 4.95; N, 7.83; Cl, 13.49

実施例 3 8

1) m. p. : 159~163°C、IR (Nujol) 3258, 1738, 1700 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 565 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 219~223°C (dec.)、IR (Nujol) 1615 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.06 (1H, dd, $J = 6.8, 15$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 5.8, 15$ Hz), 4.29 (1H, t like), 5.47 (2H, s), 7.44 (2H, s), 7.50 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.61-7.68 (4H, m), 7.82 (1H, br d), 8.18-8.22 (2H, m)、ESI-MS m/z : 455 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 58.56; H, 4.19; N, 5.94; Cl, 15.03、実測値: C, 58.53; H, 3.97; N, 6.11; Cl, 14.91

実施例 3 9

m. p. : 202~204°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 3290, 1635 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.08 (3H, s), 2.97 (1H, dd, $J = 7.2, 15$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 6.2, 15$ Hz), 4.23 (1H, t like), 5.35 (2H, s), 7.24 (2H, s), 7.51-7.62 (4H,

m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.96 (1H, br d), 8.15 (1H, br d), ESI-MS m/z: 496 [M-H]⁻

元素分析: $C_{26}H_{21}Cl_2NO_5 \cdot 1.5H_2O$ として、計算値: C, 59.44; H, 4.60; N, 2.67; Cl, 13.50、実測値: C, 59.52; H, 4.13; N, 2.65; Cl, 13.50

5 実施例 40

1) 実施例 6 の 1) と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを原料として、O-[2-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]エチル]-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを合成した。

10 m. p. : 111~113°C、IR (Nujol) 3270, 1745, 1706, 1555 cm⁻¹、ESI-MS m/z: 635 [M-H]⁻

2) O-[2-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]エチル]-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル (316 mg, 0.496 mmol)、濃塩酸 (3 ml) 及び酢酸 (1.5 ml) の混合物を 6 時間加熱還流した。反応液を室温まで
15 冷却後、溶媒を減圧留去し、水 (30 ml) を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 4 ~5 とした。析出物をろ取し、水洗後エタノール (20 ml) に懸濁し粉碎してろ取し、エタノールで洗浄後減圧乾燥して、3,5-ジクロロ-O-[2-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]エチル]-L-チロシン (115 mg, 52 %) を淡褐色固体として得た。

m. p. : 230~233°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1601, 1266, 1013, 876, 733 cm⁻¹、
20 ¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 2.99-3.10 (3H, m), 3.13 (1H, dd, J = 6.0, 14 Hz), 4.1-4.3 (3H, overlapped with H₂O), 6.89-6.95 (1H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 8.01 (1H, s)、ESI-MS m/z: 435 [M-H]⁻

元素分析: $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_5 \cdot 0.6H_2O$ として、計算値: C, 53.61; H, 4.32; N, 6.25; Cl, 15.82、実測値: C, 53.67; H, 4.35; N, 6.26; Cl, 15.57

25 実施例 41

1) 実施例 6 の 1) と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを原料として、O-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを合成した。

m. p. : 90~91.5°C、IR (Nujol) 3355, 3303, 1738, 1701, 1681, 1553, 1537 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 534 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

2) O-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル (891mg, 1.72 mmol)に8% 塩酸/ジオキサン(10
5 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテル混液を加え、不溶物を粉碎後ろ取した。ろ取した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後減圧乾燥して、O-(3-アミノプロピル)-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル 塩酸塩(782 mg, 100%)を無色粉末として得た。

10 IR (Nujol) 3308, 1744, 1704, 1556 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) O-(3-アミノプロピル)-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル 塩酸塩(209 mg, 0.461mmol)及び炭酸水素ナトリウム(150 mg, 1.79 mmol)の酢酸エチル(3 ml)-水(2 ml)二層溶液に、氷冷攪拌下、ベンゾイルクロリド(94 mg, 0.669 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した。反
15 応液を酢酸エチル(20 ml)で希釈し、有機層を分取し飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2~1)で精製して、O-[(3-ベンゾイルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル(253 mg, 100%)を無色油状物として得た。

20 IR (Neat) 3300, 3069, 2955, 1748, 1723, 1643, 1539 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 519 $[\text{M}-\text{H}]^-$

4) O-[(3-ベンゾイルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを原料にして、実施例6の2)と同様にして加水分解により保護基を除去し、O-[(3-ベンゾイルアミノ)プロピル]-3,5-ジクロロ-L-チロシンを合
25 成した。

m. p. : 219~224°C (dec.)、IR (Nujol) 3657, 3300, 3232, 1631, 1578, 1555, 1403, 1379, 1265, 1209, 1048, 926, 875, 802, 705 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.00-2.14 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J = 7.4, 14.5 Hz), 3.14 (1H, dd, J

= 5.8, 14.5 Hz), 3.50 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.27 (1H, t, J = 6.5 Hz), 7.39 (2H, s), 7.43-7.57 (3H, m), 7.80-7.86 (2H, m)、ESI-MS m/z: 409 [M-H]⁻

元素分析: C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₄ · 0.5H₂O として、計算値: C, 54.30; H, 5.04; N, 6.67;

5 Cl, 16.87、実測値: C, 54.05; H, 4.76; N, 6.55; Cl, 16.74

実施例 4 2

実施例 4 1 の 1) ~ 4) と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを原料として目的化合物を合成した。

1) 淡黄色油状物、IR (Neat) 3263, 2976, 1751, 1727, 1694, 1667, 1556 cm⁻¹、

10 ESI-MS m/z: 529

2) 無色アワ状物質、IR (Neat+CHCl₃) 3310, 3199, 2957, 1747, 1717, 1557 cm⁻¹、

ESI-MS m/z: 431 [M+H]⁺

3) 無色油状物、IR (Neat) 3230, 3065, 2953, 1749, 1723, 1617 cm⁻¹

ESI-MS m/z: 533 [M-H]⁻

15 4) m.p.: 189~193°C (dec.)、IR (Nujol), 1265, 1072, 1041, 795, 722 cm⁻¹、

¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA + D₂O): δ 1.90-2.20 (2H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 2.94 (3H, br s), 3.49 (1H, br), 3.68 (1H, br), 4.05 (2H, br), 4.27 (1H, br), 7.30-7.49 (7H, m)、ESI-MS m/z: 423 [M-H]⁻

元素分析: C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₄ · 0.1H₂O として、計算値: C, 56.24; H, 5.24; N, 6.56;

20 Cl, 16.60、実測値: C, 56.10; H, 5.20; N, 6.45; Cl, 16.49

実施例 4 3

1) 実施例 6 の 1) と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルを原料にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-[4-[ビス-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ]フェニル]-ベンズオキ

25 サゾール-7-イル]メチル-L-チロシン メチルエステルを合成した。

淡黄色油状物、IR (Neat) 3264, 2943, 1749, 1722, 1611, 1505 cm⁻¹

ESI-MS m/z: 836 [M-H]⁻

2) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-[4-[ビス-[2-(テトラヒドロピラ

- ン-2-イルオキシ)エチル]アミノ]フェニル]-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル- L-チロシン メチルエステル(501 mg, 0.60 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(11 mg, 0.06 mmol)、メタノール(60 ml)の混合物を室温で18時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、メタノールを減圧留去した。残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 30~20)で精製し、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-0-[2-[4-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル- L-チロシン メチルエステル(269mg, 67 %)を淡黄色粉末として得た。
- 10 m. p. : 189~191°C, IR (Nujol) 3270, 1750, 1700, 1610, 1600 cm^{-1} , ESI-MS m/z : 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 692 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
- 3) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-0-[2-[4-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル- L-チロシン メチルエステル(179 mg, 0.27 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液にトリエチルアミン(81 mg, 0.80 mmol)、メタンスルホンクロリド(80 mg, 0.69 mmol)を順に加え、室温で24時間攪拌後、トリエチルアミン(27 mg, 0.27 mmol)、メタンスルホンクロリド(12 mg, 0.11 mmol)を追加し、室温で2時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水洗後乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣の無色粉末にメタノール(6 ml)、塩化リチウム(340 mg, 8.0 mmol)を加え、24時間加熱還流した。反応液を室温とし、クロロホルム、
- 15 水で希釈後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル = 80)で精製し、3,5-ジクロロ-0-[2-[4-[ビス-(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル- N-トリフルオロアセチル- L-チロシン メチルエステル(138 mg, 73 %)を無色粉末として得た。
- 20 IR (Nujol) 3280, 1745, 1720, 1615, 1605 cm^{-1} , ESI-MS m/z : 704 $[\text{M}-\text{H}]^-$
- 4) 3,5-ジクロロ-0-[2-[4-[ビス-(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル- N-トリフルオロアセチル- L-チロシン メチルエステルを原料にして、実施例6の2)と同様にして加水分解により保護基を除去し、3,5-ジクロ

ロー 0-[2-[4-[ビス-(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ベンズオキサゾール-7-イル]
メチル-L-チロシンを淡黄色粉末として得た。

IR (Nujol) 1620, 1605 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.3, 15 \text{ Hz}$), 3.14 (1H, dd, $J = 6.0, 15 \text{ Hz}$), 3.77-3.91 (4H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 6.0, 7.3 \text{ Hz}$), 5.37 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7 \text{ Hz}$), 7.44 (2H, s), 7.46 (1H, dd, $J = 1.1, 7.7 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J = 1.1, 7.7 \text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、ESI-MS m/z : 594 $[\text{M-H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 51.20; H, 4.61; N, 6.63; Cl, 22.39、実測値: C, 51.40; H, 4.46; N, 6.52; Cl, 22.55

10 実施例 4 4

1) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル (500mg, 1.39 mmol)、1-ナフタレンボロン酸 (765 mg, 4.44 mmol)、モレキュラーシーブス-4 A 粉末 (720 mg) および酢酸第二銅 (390 mg, 2.08 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (20 ml) 懸濁液にピリジン (0.584 ml, 7.22 mmol)、トリエチルアミン (0.968 ml, 6.94 mmol) を順に加え、空気雰囲気中 (アルゴンなし)、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去 (セライト) し、酢酸エチルで洗淨した。ろ洗液を 10% 塩酸、飽和食塩水で順に洗淨後、乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/ジエチルエーテル = 2) で精製して、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-0-(1-ナフチル)-L-チロシン メチルエステル (151mg, 22%) を無色結晶として得た。

無色粉末、IR (Nujol) 3313, 1715 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 484 $[\text{M-H}]^-$

2) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-0-(1-ナフチル)-L-チロシン メチルエステルを原料にして、実施例 6 の 2) と同様にして加水分解により保護基を除去し、3,5-ジクロロ-0-(1-ナフチル)-L-チロシンを合成した。

25 m. p. : 218~221°C (dec.)、IR (Nujol) 1630, 1598 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.14 (1H, dd, $J = 7.9, 14 \text{ Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J = 5.7, 14 \text{ Hz}$), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.56-7.70 (5H, m), 7.96-8.04 (1H, m), 8.32-8.38 (1H, m)、ESI-MS m/z : 374 $[\text{M-H}]^-$

実施例 4 5

1) 実施例 4 4 の 1) と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステルから 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[(6-メトキシ)-2-ナフチル]-L-チロシン メチルエステルを合成した。

5 m. p. : 188~189°C、IR (Nujol) 3301, 1757, 1702 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 514 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

2) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[(6-メトキシ)-2-ナフチル]-L-チロシン メチルエステル (160 mg, 0.31 mmol)、47 % 臭化水素酸 (3 ml) 及び酢酸 (2 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。反応混合物を水 (10 ml) で希釈し、氷冷下、4 N 水酸化ナトリウムで pH 4~5 とし、室温で 30 分間攪拌した。析出物をろ取し、水洗後減圧乾燥して、3,5-ジクロロ-O-[(6-ヒドロキシ)-2-ナフチル]-L-チロシン (92 mg, 76 %) を淡橙色粉末として得た。

m. p. : 241~245°C (dec.)、IR (Nujol) 1613 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.13 (1H, dd, $J = 7.9, 14 \text{ Hz}$), 3.28 (1H, dd, $J = 5.7, 14 \text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J = 2.6, 9.0 \text{ Hz}$), 7.57 (2H, s), 7.58 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、ESI-MS m/z : 390 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.37; H, 4.08; N, 3.46; Cl, 17.51、実測値: C, 56.17; H, 3.87; N, 3.38; Cl, 17.48

20 実施例 4 6

1) 実施例 6 の 1) に準じて合成した 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-L-チロシン メチルエステルから実施例 4 4 の 1) と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-[3-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル]-L-チロシン メチルエステルを淡橙色油状物として得た。

25 IR (Neat) 3319, 2954, 1747, 1719, 1584, 1555, 1504 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 586 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

2) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-[3-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル]-L-チロシン メチルエステル (190 mg, 0.324 mmol) 及びヨウ化ナトリウム

(292 mg, 1.95 mmol)のアセトニトリル(3 ml)溶液に室温でトリメチルシリルクロリド(0.25 ml, 1.97 mmol)を滴下し、アルゴン雰囲気下、室温で22時間次いで加熱還流下、9時間反応させた。反応液を水(30 ml)中に注ぎ込み、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3)で精製して、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]エチル]-L-チロシン メチルエステル(120 mg, 65%)を無色油状物として得た。

IR (Neat) 3319, 1745, 1713, 1556, 1506 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 570 $[\text{M-H}]^{-}$

3) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[2-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]エチル]-L-チロシン メチルエステルを原料にして、実施例6の2)と同様にして加水分解により保護基を除去し、3,5-ジクロロ-O-[2-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]エチル]-L-チロシンを合成した。

m. p. : 190°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1600, 1585, 1505, 1265, 1239, 1207, 1142, 989, 800 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 2.98-3.12 (3H, m), 3.13 (1H, dd, $J = 5.9, 14$ Hz), 4.10-4.22 (1H, overlapped with H_2O), 4.25 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.73-6.82 (3H, m), 6.84-6.92 (3H, m), 7.02 (1H, br d, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (2H, s)、ESI-MS m/z : 460 $[\text{M-H}]^{-}$

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 58.17; H, 4.75; N, 2.95; Cl, 14.93、実測値: C, 58.09; H, 4.47; N, 2.90; Cl, 14.77

実施例47

1) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエステル(221 mg, 0.614mmol)のアセトン(3 ml)溶液に氷冷攪拌下、炭酸カリウム (180 mg, 1.30 mmol)、7-クロロメチル-2-フェニルベンゾ[b]フラン(171 mg, 0.705 mmol)を順に加え、アルゴン雰囲気下、同温度で5時間攪拌した。これに、ジメチルホルムアミド(2 ml)、ヨウ化 n-テトラブチルアンモニウム(23 mg, 0.062 mmol)を加え室温で21時間攪拌した。反応液を氷水(50 ml)中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマト

グラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5)で精製し3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[(2-フェニルベンゾ[b]フル-7-イル)メチル]-L-チロシン メチルエステル(182 mg, 52%)を無色結晶として得た。

m. p. : 141~145°C、IR (Nujol) 3270, 1736, 1707, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z:

5 564 $[\text{M-H}]^{-}$

2) 3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-O-[(2-フェニルベンゾ[b]フル-7-イル)メチル]-L-チロシン メチルエステルを原料にして、実施例6の2)と同様にして加水分解により保護基を除去し、3,5-ジクロロ-O-[(2-フェニルベンゾ[b]フル-7-イル)メチル]-L-チロシンを合成した。

10 m. p. : 220~223°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1624, 1269, 972, 910, 811, 799, 772, 742 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.03 (1H, dd, $J = 7.3, 14.5$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.1, 14.5$ Hz), 4.24-4.32 (1H, m), 5.40 (2H, s), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.57 (7H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.90 (2H, br d, $J = 7.1$ Hz)、ESI-MS m/z: 454 $[\text{M-H}]^{-}$

15 元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 60.09; H, 4.54; N, 2.92; Cl, 14.78、実測値: C, 60.07; H, 4.26; N, 2.88; Cl, 14.55

実施例48

実施例47と同様にして、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシンメチルエステルを原料として相当する中間体を経て目的化合物を合成した。

20 1) m. p. : 252~255°C、IR (Nujol) 3265, 3115, 1739, 1703, 1605, 1556 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 581 $[\text{M-H}]^{-}$

2) 非晶質粉末、IR (Nujol) 3370, 1603, 1584, 1554, 1313, 1259, 1235, 964, 788, 732 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6 + TFA + D_2O): δ 3.05 (1H, dd, $J = 7.1, 15$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 6.0, 15$ Hz), 4.28 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.41 (2H, s), 7.07
25 (1H, dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz), 7.44 (2H, s), 7.42-7.50 (2H, m), 7.53-7.66 (3H, m), 7.84 (1H, br d, $J = 7.7$ Hz)、ESI-MS m/z: 471 $[\text{M-H}]^{-}$

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.85; H, 4.02; N, 5.76; Cl, 14.59、実測値: C, 56.94; H, 4.19; N, 5.65; Cl, 14.44

実施例 4 9

1) N-トリフルオロアセチル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン エチルエステル (159 mg, 0.521 mmol)、2-ナフタレンボロン酸 (186 mg, 1.08 mmol)、モレキュラーシーブス-4A 粉末 (204 mg) 及び酢酸第二銅 (153 mg, 0.842 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 懸濁液にピリジン (0.22 ml, 2.72 mmol) を加え、空気雰囲気中 (アルゴンなし) 室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 ml) で希釈し、不溶物をろ去 (セライト) し酢酸エチルで洗浄した。ろ洗液を 10% 塩酸、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製して、N-トリフルオロアセチル-3-(2-ナフチルオキシ)-L-フェニルアラニン エチルエステル (200 mg, 89 %) を淡黄色結晶として得た。

m. p. : 78~80°C、IR (Nujol) 3308, 1753, 1703, 1630, 1583, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 430 $[\text{M-H}]^{-}$

2) N-トリフルオロアセチル-3-(2-ナフチルオキシ)-L-フェニルアラニン エチルエステル (94 mg, 0.219 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、5 °C で 0.5 N 水酸化リチウム (1.6 ml, 0.8 mmol) を加え、5 °C で 69 時間反応させた。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH 3~4 として、析出物をろ取した。得られた固体を水及びエタノールで順次洗浄後、乾燥して 3-(2-ナフチルオキシ)-L-フェニルアラニン (57 mg, 78 %) を無色固体として得た。

m. p. : 210~214°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 3200, 1637, 1582, 1267, 1171, 862 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.05-3.20 (2H, m), 4.23 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.99-7.12 (3H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 2.6, 9.0$ Hz), 7.38-7.55 (4H, m), 7.81 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)、ESI-MS m/z: 306 $[\text{M-H}]^{-}$

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot 1.35 \text{ H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 68.81; H, 5.99; N, 4.22、実測値: C, 68.58; H, 5.70; N, 4.18

3) 3-(2-ナフチルオキシ)-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩を 3-(2-ナフチルオキシ)-L-フェニルアラニンを原料として常法により、合成した。

m. p. : 209~211°C (dec.)、IR (Nujol) 1741, 1611, 1582 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.13 (1H, dd, $J = 7.0, 14$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 6.1, 14$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.30 (1H, t like), 6.98–7.09 (3H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz), 7.36–7.53 (4H, m), 7.81 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.55 (2H, br) 、APCI-MS m/z : 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として、計算値: C, 67.13; H, 5.63; N, 3.92; Cl, 9.91、実測値: C, 66.98; H, 5.70; N, 4.17; Cl, 9.66

実施例 5 0

1) 黄色油状物、IR (CHCl_3) 3300, 1745, 1720 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 431 $[\text{M}-\text{H}]^-$
 2) m. p. : 162~164°C (dec.)、IR (Nujol) 3550, 3480, 1730 cm^{-1} 、 ^1H NMR (D_2O): δ 3.26 (1H, dd, $J = 7.1, 14$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 6.0, 7.1$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 7.7, 8.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 2.5, 9.3$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 5.5, 8.5$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.99 (1H, dd, $J = 1.5, 5.5$ Hz) 、APCI-MS m/z : 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 53.19; H, 5.16; N, 6.89; Cl, 17.44、実測値: C, 53.66; H, 5.07; N, 6.66; Cl, 17.11

実施例 5 1

1) 褐色油状物、IR (Neat) 3320, 1740, 1715 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 420 $[\text{M}-\text{H}]^-$
 2) m. p. : 233~235°C (dec.)、IR (Nujol) 3670, 3350, 1620, 1580 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.84 (1H, dd, $J = 8.6, 15$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 4.6, 15$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 4.6, 8.6$ Hz), 6.76–6.81 (1H, m), 6.92 (1H, dd, $J = 0.9, 2.2$ Hz), 6.95–6.98 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.1, 7.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.2$ Hz) 、APCI-MS m/z : 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4 \cdot \text{LiCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 54.34; H, 5.10; N, 3.73; Cl, 9.44; Li, 1.85、実測値: C, 54.36; H, 4.92; N, 3.57; Cl, 9.39; Li, 1.91

実施例 5 2

1) 無色油状物、IR (Neat) 3409, 3103, 2983, 1714, 1605, 1579, 1552 cm^{-1} 、

ESI-MS m/z : 419 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 205~210 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 3619, 3405, 1620, 1579 cm^{-1} 、 ^1H

5 NMR (DMSO-d_6): δ 2.80 (1H, dd, $J = 8.4, 14$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 4.3, 14$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 4.3, 8.4$ Hz), 6.38 (1H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 6.90 (1H, m), 6.95 (1H, br d), 7.18-7.23 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 11.2 (1H, s)、ESI-MS m/z : 295 $[\text{M-H}]^-$

10 元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91、実測値: C, 65.08; H, 5.51; N, 8.74

実施例 5 3

1) 無色油状物、IR (Neat) 3323, 3064, 3034, 2983, 2937, 1716, 1599, 1584, 1570, 1505 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 456 $[\text{M-H}]^-$

15 2) m. p. : 203~206 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 3627, 3385, 2619, 1613, 1583, 1572, 1549 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2.86 (1H, dd, $J = 8.2, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 4.6, 14$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 4.6, 8.2$ Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 6.98-7.09 (3H, m), 7.28-7.48 (7H, m), 7.62-7.67 (2H, m)、ESI-MS m/z : 332 $[\text{M-H}]^-$

20 元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 73.28; H, 5.92; N, 4.07、実測値: C, 73.13; H, 5.96; N, 4.04

実施例 5 4

1) 無色油状物、IR (Neat) 3321, 1715 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 430 $[\text{M-H}]^-$

2) m. p. : 180~186 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 3329, 1628 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-d_6):
25 δ 2.85 (1H, dd, $J = 8.2, 14$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 4.3, 14$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 4.3, 8.2$ Hz), 6.79-6.85 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 0.9, 7.7$ Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.51-7.61 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m)、ESI-MS m/z : 306 $[\text{M-H}]^-$

元素分析： $C_{19}H_{17}NO_3 \cdot 0.9H_2O$ として、計算値： C, 70.53; H, 5.86; N, 4.33、 実測値： C, 70.51; H, 5.69; N, 4.28

実施例 5 5

1) 実施例 4 9 に準じて N-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン
5 メチルエステルから N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-(6-メトキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステルを合成した。

微黄色アワ状物質、IR (Neat+CHCl₃) 3375, 1745, 1714, 1604, 1584, 1508 cm⁻¹、
APCI-MS m/z: 469 [M+NH₄]⁺

2) N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-(6-メトキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニン
10 メチルエステル (415 mg, 0.919 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 25 % 塩酸/酢酸エチル (1.5 ml) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (6 ml) で希釈して、析出物をろ取りジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して、3-[2-(6-メトキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (328 mg, 92 %) を無色結晶として得た。

15 m. p. : 194~196°C、IR (Nujol) 1743 cm⁻¹、APCI-MS m/z: 352 [M+H]⁺

3) 実施例 4 9 の 2) と同様にして、3-[2-(6-メトキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩を加水分解反応に付して、3-[2-(6-メトキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニンを合成した。

20 m. p. : 202~206°C (dec.)、IR (Nujol) 3105, 1632, 1607, 1579, 1509 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-d₆+ TFA + D₂O): δ 3.05-3.18 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.21 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.96-7.07 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz)、ESI-MS m/z: 336 [M-H]⁻

25 元素分析： $C_{20}H_{19}NO_4 \cdot 0.7H_2O$ として、計算値： C, 68.64; H, 5.87; N, 4.00、 実測値： C, 68.78; H, 5.58; N, 3.96

実施例 5 6

1) 3-[2-(6-メトキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (79 mg, 0.204 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 懸濁液にヨウ化トリメチルシリル

(0.29 ml, 2.04 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、65～70℃で17時間攪拌した。これに、ヨウ化トリメチルシリル (0.29 ml)を追加し、同温度でさらに7時間攪拌した。反応液を氷冷し、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液(20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル分取薄相クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20)で精製して、3-[2-(6-ヒドロキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニンメチルエステル(22 mg, 32 %)を淡黄色固体として得た。

APCI-MS m/z : 338 $[M+H]^+$

2) 実施例49の2)と同様にして、3-[2-(6-ヒドロキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニンメチルエステルを加水分解して、3-[2-(6-ヒドロキシ)ナフチルオキシ]-L-フェニルアラニンを合成した。

m. p. : 210～220℃ (dec.)、IR (Nujol) 3400, 2720, 1602, 1581, 1509 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.85 (1H, dd, $J = 8.3, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 4.4, 14$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 4.4, 8.3$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 6.99-7.35 (7H, m), 7.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.80 (1H, br)、ESI-MS m/z : 322 $[M-H]^-$

実施例57

1) 実施例49の1)と同様にして、N-トリフルオロアセチル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニンエチルエステルからN-トリフルオロアセチル-3-(4-メトキシフェノキシ)-L-フェニルアラニンエチルエステルを合成した。

淡褐色油状物、IR (Neat) 3322, 2985, 1714, 1586, 1550, 1504 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 410 $[M-H]^-$

2) 実施例56の1)と同様にして、N-トリフルオロアセチル-3-(4-メトキシフェノキシ)-L-フェニルアラニンエチルエステルからN-トリフルオロアセチル-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-L-フェニルアラニンエチルエステルを合成した。

m. p. : 109～111℃、IR (Nujol) 3427, 3309, 1722, 1701, 1615, 1583, 1551, 1507 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 396 $[M-H]^-$

3) 実施例49の1)と同様にして、N-トリフルオロアセチル-3-(4-ヒドロキシフェ

ノキシ)-L-フェニルアラニン エチルエステルを原料にして、N-トリフルオロアセチル-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェノキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステルを経由して、常法により脱保護して3-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェノキシ]-L-フェニルアラニンを合成した。

- 5 N-トリフルオロアセチル-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェノキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステル:

m. p.: 67~71°C、IR (Nujol) 3324, 1745, 1707, 1559, 1507, 1501 cm^{-1} 、
APCI-MS m/z: 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェノキシ]-L-フェニルアラニン:

- 10 m. p.: 234~237°C (dec.)、IR (Nujol) 3262, 3120, 1606, 1579, 1502, 1233, 1213, 829 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 3.10 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.19 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 6.85-6.98 (6H, m), 6.99-7.05 (3H, m), 7.34 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)、ESI-MS m/z: 364 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot 0.32\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 67.96; H, 5.33; N, 3.77、実測
15 値: C, 67.69; H, 5.03; N, 3.72

実施例 58

- 1) N-トリフルオロアセチル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン エチルエステル (500 mg, 1.64 mmol) のメチルエチルケトン (20 ml) 溶液に 2- (プロモメチル) ナフタレン (453 mg, 1.97 mmol)、炭酸カリウム (340 mg, 2.46 mmol)、ヨウ化カリウム (14 mg, 0.084 mmol) を順に加え、アルゴン雰囲気下、60°C で 14 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ去して酢酸エチルで洗浄した。ろ洗液を水及び飽和食塩水で洗浄して乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=12) で精製して、N-トリフルオロアセチル-3-[(2-ナフチル)メトキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステル (576 mg, 79 %) を無色結晶として得た。
25

m. p.: 103~111°C、IR (Nujol) 1743, 1707 cm^{-1} 、ESI-MS m/z: 444 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 2) 実施例 49 の 2) と同様にして、N-トリフルオロアセチル-3-[(2-ナフチル)メトキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステルを加水分解して、3-[(2-ナフチル)メトキシ]-L-フェニルアラニンを得た。

シ]-L-フェニルアラニンを合成した。

m. p. : 201~204°C (dec.)、IR (Nujol) 1616, 1595 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.10 (2H, d like), 4.21 (1H, t like), 5.27 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.50-7.62 (3H, m), 7.90-8.01

5 (4H, m)、ESI-MS m/z : 320 $[\text{M}-\text{H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ として、計算値: C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36、実測値: C, 75.02; H, 5.91; N, 4.40

実施例 5 9

1) 実施例 5 8 の 1) と同様にして、N-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン メチルエステルから N-t-ブトキシカルボニル-3-[(2-ナフトイル)メトキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステルを合成した。

m. p. : 111~112°C、IR (Nujol) 3369, 1750, 1707, 1677 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 481 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

2) N-t-ブトキシカルボニル-3-[(2-ナフトイル)メトキシ]-L-フェニルアラニン
15 メチルエステル (400 mg, 0.863 mmol) のメタノール (13 ml) 溶液に水酸化パラジウム炭素 (50 % 水分, 180 mg) を加え、水素気流中、室温で 20 時間攪拌した。触媒をろ去して、ろ液から溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 7) で精製して、N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル)]エトキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステル (132 mg, 34 %) 及び N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステル (134 mg, 34 %) (溶出順) を得た。

N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル)]エトキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステル

無色油状物、IR (Neat) 3400, 2928, 1745, 1717, 1601, 1584 cm^{-1} 、 ^1H NMR (CDCl₃): δ 1.40 (9H, s), 1.72-1.90 (4H, m), 2.74-3.12 (8H, m), 3.70 (3H, s),
25 4.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 4.96 (1H, brd), 6.64-6.73 (2H, m), 6.74-6.82 (1H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m)、APCI-MS m/z : 471 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]-L-フェニルアラニン メチル
エステル

無色油状物、IR (Neat) 3373, 2975, 2951, 2871, 1745, 1715, 1601, 1584 cm^{-1} 、
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.38 (9H, s), 2.94-3.12 (2H, m), 3.24 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
5 3.68 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 4.96 (1H, br d),
6.66-6.72 (2H, m), 6.77-6.82 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (3H, m),
7.72 (1H, br s), 7.76-7.84 (3H, m)、APCI-MS m/z : 467 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

3) N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]-L-フェニルアラニンメ
チルエステル(125 mg, 0.278 mmol)の塩化メチレン(3 ml)溶液に氷冷下、トリフルオ
10 ロ酢酸(3 ml)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液から溶媒を室温で減圧留去し、
残渣にn-ヘキサンを加え粉碎後ろ取した。得られた固体をテトラヒドロフラン(1.2
ml)-水(0.6 ml)に溶解し、氷冷攪拌下、水酸化リチウム一水和物(41 mg, 0.973 mmol)
を加え、同温度で12時間反応させた。反応液を水(2 ml)で希釈し、1N HClを加えpH
3~4とし、水(25 ml)を追加し室温で1時間攪拌した。析出物をろ取水洗後、減圧
15 乾燥して、3-[2-(2-ナフチル)エトキシ]-L-フェニルアラニン(55 mg, 59%)を無色結
晶として得た。

m. p. : 210~214 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 1669, 1603 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$
+ D_2O): δ 3.01-3.14 (2H, m), 3.22 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.20 (1H, quasi-t),
4.29 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.79-6.91 (3H, m), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.44-
20 7.54 (3H, m), 7.82-7.91 (4H, m)、ESI-MS m/z : 334 $[\text{M}-\text{H}]^-$

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 74.40; H, 6.36; N, 4.13、実
測値: C, 74.52; H, 6.27; N, 4.13

実施例 60

実施例 59の3)と同様にして、N-t-ブトキシカルボニル-3-[2-[2-(5,6,7,8-テトラ
25 ヒドロナフチル)]エトキシ]-L-フェニルアラニン メチルエステルの保護基を除去し、
3-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフチル)]エトキシ]-L-フェニルアラニンを合成した。

m. p. : 198~202 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 1668, 1601 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$
+ D_2O): δ 1.66-2.02 (4H, m), 2.62-2.87 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

3.00-3.12 (2H, m), 4.04-4.24 (3H, m), 6.78-6.91 (3H, m), 6.95-7.09 (3H, m),
7.20-7.29 (1H, m)、ESI-MS m/z : 338 $[M-H]^-$

元素分析: $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot 0.2H_2O$ として、計算値: C, 73.53; H, 7.46; N, 4.08、実
測値: C, 73.54; H, 7.34; N, 4.09

- 5 実施例6に準じて、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-チロシン メチルエス
テルからそれぞれ相当する中間体を経て、以下の実施例61～76及び実施例80～
85の目的化合物を合成した。

実施例61

- 1) m. p. : 198～200°C、IR (Nujol) 3277, 1737, 1702, 1595, 1545 cm^{-1} 、
10 APCI-MS m/z : 590 $[M+H]^+$
2) m. p. : 221～222°C (dec.)、IR (Nujol) 1593, 1545 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 +
TFA + D_2O): δ 1.68 (6H, br s), 3.08 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.18 (1H, dd,
 $J = 5.9, 14$ Hz), 3.66 (4H, br s), 4.31 (1H, t like), 5.16 (2H, s), 7.27 (1H,
br d), 7.42 (1H, t like), 7.47 (2H, s), 7.51 (1H, br d)、ESI-MS m/z : 478 $[M-$
15 $H]^-$ 、元素分析: $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O_3S \cdot 0.65H_2O$ として、計算値: C, 53.69; H, 4.98; N,
8.54; Cl, 14.41; S, 6.51、実測値: C, 53.67; H, 4.89; N, 8.41; Cl, 14.44; S,
6.46

実施例62

- 1) 無色油状物質、IR (Neat) 3319, 1750, 1720 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 571 $[M-H]^-$.
20 2) m. p. : 204～211°C (dec.)、IR (Nujol) 3382, 1605, 1581, 1566, 1522 cm^{-1} 、
ESI-MS m/z : 461 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_4 \cdot 1.1H_2O$ として、計算値: C,
57.17; H, 5.47; N, 5.80; Cl, 14.67、実測値: C, 57.26; H, 5.37; N, 5.54; Cl,
14.64

実施例63

- 1) m. p. : 128.5～130°C、IR (Nujol) 3268, 1739, 1705 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 579
[M-H] $^-$
2) m. p. : 198～200.5°C (dec.)、IR (Nujol) 3406, 1626, 1599, 1569, 1536 cm^{-1} 、
ESI-MS m/z : 471 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_4 \cdot 1.4H_2O$ として、計算値: C,

58.05; H, 4.63; N, 5.64; Cl, 14.28、実測値: C, 58.17; H, 4.54; N, 5.31; Cl, 14.27

実施例 6 4

- 1) m. p. : 186~188°C、IR (Nujol) 3259, 1737, 1699, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z :
5 581 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$
- 2) m. p. : 223~226°C (dec.)、IR (Nujol) 3395, 1585 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ + TFA + D_2O): δ 3.09 (1H, dd, $J = 7.2, 14$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 6.1, 14$ Hz), 4.32 (1H, t like), 5.30 (2H, s), 7.48 (2H, s), 7.57~7.66 (5H, m), 8.11~8.16 (3H, m)、ESI-MS m/z : 471 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 、元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、計算値:
10 C, 56.22; H, 4.10; N, 5.70; Cl, 14.43; S, 6.52、実測値: C, 56.10; H, 4.08; N, 5.32; Cl, 14.45; S, 6.47.

実施例 6 5

- 1) m. p. : 150~154°C、IR (Nujol) 3277, 1746, 1701, 1616, 1604, 1553, 1512 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 609 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$
- 15 2) m. p. : 233~236°C (dec.)、IR (Nujol) 3426, 1605, 1555, 1519 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ + TFA + D_2O): δ 3.06 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 6.1, 14$ Hz), 3.28 (6H, s), 4.29 (1H, t like), 5.39 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.45 (2H, s), 7.46 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.55 (1H, br d), 7.82 (1H, br d), 8.38 (1H, dd, $J = 2.2, 9.5$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)、ESI-MS
20 m/z : 501 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 、元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 53.64; H, 4.88; N, 10.43; Cl, 13.19、実測値: C, 53.35; H, 4.72; N, 9.83; Cl, 13.14

実施例 6 6

- 1) m. p. : 128~130°C、IR (Nujol) 3280, 1739, 1702, 1562, 1555 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 592 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$
- 25 2) m. p. : 204~214°C (dec.)、IR (Nujol) 3377, 1609, 1555, 1533 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ + TFA + D_2O): δ 3.07 (1H, dd, $J = 7.0, 14$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 6.3, 14$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.27 (1H, t like), 5.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.62 (2H, s), 7.43 (2H, s), 7.51~7.79 (5H, m), 7.93 (1H, dd, $J = 1.5,$

7.9 Hz), 8.20 (1H, br d)、ESI-MS m/z : 480 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{25}H_{21}Cl_2N_3O_3 \cdot 2H_2O$ として、計算値: C, 57.92; H, 4.86; N, 8.11; Cl, 13.68、実測値: C, 57.98; H, 4.62; N, 7.89; Cl, 13.83

実施例 6 7

5 1) 無色非晶性固体、IR (Neat+CHCl₃) 3319, 1748, 1721 cm⁻¹、ESI-MS m/z : 603 $[M+H]^+$

2) m.p.: 194~198°C(dec.)、IR (Nujol) 3395, 1583, 1557, 1506 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + TFA + D₂O): δ 2.96 (1H, dd, $J = 7.1, 14$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 6.1, 14$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.34 (2H, s), 7.40-7.56 (3H, m), 7.66-7.78 (4H, m), 10 7.92-8.00 (2H, m), 8.07 (1H, dd, $J = 5.7, 8.0$ Hz), 8.78 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 8.95 (1H, dd, $J = 1.6, 5.7$ Hz)、ESI-MS m/z : 491 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 63.41; H, 4.73; N, 5.48; Cl, 13.86、実測値: C, 63.37; H, 4.70; N, 5.20; Cl, 13.87

実施例 6 8

15 1) 無色非晶性固体、IR (Neat+CHCl₃) 1747, 1720 cm⁻¹、ESI-MS m/z : 577 $[M+H]^+$

2) m.p.: 205~210°C(dec.)、IR (Nujol) 3396, 1624, 1584, 1557, 1505 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + D₂O): δ 2.84 (1H, dd, $J = 8.0, 14$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.2, 14$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 4.2, 8.0$ Hz), 5.09 (2H, s), 7.32 (2H, s), 7.54-7.63 20 (3H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 1.7, 8.4$ Hz), 7.94-8.05 (3H, m), 8.11 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz), 8.73 (1H, dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz)、ESI-MS m/z : 465 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.8H_2O$ として、計算値: C, 62.33; H, 4.52; N, 5.81; Cl, 14.72、実測値: C, 62.39; H, 4.43; N, 5.62; Cl, 14.58

実施例 6 9

25 1) m.p.: 111~115°C、IR (Nujol) 3270, 1750, 1701 cm⁻¹、ESI-MS m/z : 582 $[M+H]^+$

2) m.p.: 174~179°C(dec.)、IR (Nujol) 3400, 1588, 1555, 1511 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + TFA + D₂O): δ 3.02-3.20 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.26

(1H, t like), 4.77 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.18-7.31 (5H, m), 7.42 (2H, s),
8.24 (1H, dd, $J = 1.7, 6.0$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J = 1.7, 7.4$ Hz)、ESI-MS m/z :
472 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_3 \cdot 1.2H_2O$ として、計算値: C, 58.35; H, 5.18; N,
8.51; Cl, 14.35、実測値: C, 58.15; H, 4.79; N, 8.28; Cl, 14.27

5 実施例 7 0

1) m. p. : 195~196°C、IR (Nujol) 3275, 1743, 1703 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 612
 $[M+H]^+$

2) m. p. : 218~221°C (dec.)、IR (Nujol) 3412, 3195, 1681, 1614, 1543, 1520
 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.0, 14$ Hz), 3.14 (1H,
10 dd, $J = 5.3, 14$ Hz), 3.24 (6H, s), 4.28 (1H, t like), 5.37 (2H, s), 7.30-7.45
(3H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz), 8.96
(2H, s)、ESI-MS m/z : 502 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_4 \cdot 1.4H_2O$ として、計算
値: C, 52.36; H, 4.55; N, 13.27; Cl, 13.44、実測値: C, 52.13; H, 4.51; N,
13.06; Cl, 13.25

15 実施例 7 1

1) m. p. : 138~141°C、IR (Nujol) 3280, 1754, 1704 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 677
 $[M-H]^-$

2) m. p. : 199~204°C (dec.)、IR (Nujol) 3380, 1607, 1554 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO-
 d_6 + TFA + D_2O): δ 2.95-3.16 (2H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 9.0, 12$ Hz), 3.60
20 (1H, dd, $J = 2.5, 12$ Hz), 4.26 (1H, t like), 5.00-5.06 (1H, m), 6.79-6.88 (2H,
m), 6.94 (1H, dd, $J = 2.6, 6.8$ Hz), 7.34 (2H, s), 7.36-7.47 (5H, m)、ESI-MS
 m/z : 471 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4 \cdot 0.6H_2O$ として、計算値: C, 59.54; H,
4.83; N, 5.79; Cl, 14.64、実測値: C, 59.45; H, 4.64; N, 5.69; Cl, 14.51

実施例 7 2

25 1) 縮合反応後メタノール中、P-トシル酸で脱テトラヒドロピラニル化した。 半
固体状物質、APCI-MS m/z : 642 $[M+H]^+$

2) m. p. : 212~215°C (dec.)、IR (Nujol) 3345(br), 1617, 1599, 1572, 1534,
1522 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.03 (1H, dd, $J = 7.7, 15$ Hz), 3.17

(1H, dd, $J = 6.9, 15$ Hz), 3.65 (2H, t like), 3.79 (2H, t like), 5.37 (2H, s),
 7.40-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, br d), 7.77 (1H, dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz), 8.98 (2H,
 s)、ESI-MS m/z : 530 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{24}H_{23}Cl_2N_5O_5 \cdot H_2O \cdot 0.1HCl$ として、計算
 値: C, 52.03; H, 4.57; N, 12.64; Cl, 13.44、実測値: C, 51.82; H, 4.52; N,

5 12.94; Cl, 13.45

実施例 7 3

1) m. p. : 187~189°C、IR (Nujol) 3165, 1750, 1731, 1715, 1621, 1577, 1556,
 1543 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 578 $[M+H]^+$

2) m. p. : 200~208°C (dec.)、IR (Nujol) 3365, 1616, 1549 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO-
 10 d_6 + TFA + D_2O): δ 3.07 (1H, dd, $J = 7.0, 14$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 6.4, 14$
 Hz), 4.28 (1H, t like), 5.61 (2H, s), 5.90 (2H, s), 7.44 (2H, s), 7.56-7.63
 (2H, m), 7.76-7.88 (2H, m), 7.96-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, br d)、ESI-MS m/z :
 466 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{24}H_{19}Cl_2N_5O_3 \cdot 1.5H_2O$ として、計算値: C, 58.19; H, 4.48; N,
 8.48; Cl, 14.31、実測値: C, 58.38; H, 4.53; N, 8.13; Cl, 14.04

15 実施例 7 4

1) m. p. : 181~184°C、IR (Nujol) 3269, 1747, 1703, 1597, 1559 cm^{-1} 、ESI-MS
 m/z : 643 $[M-H]^-$

2) m. p. : 210~215°C (dec.)、IR (Nujol) 3381, 1591, 1558 cm^{-1} 、 1H NMR
 (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.04 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J =$
 20 6.0, 14 Hz), 4.03 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.47 (2H, s),
 7.50-7.64 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.29 (1H, s)、ESI-MS m/z : 533
 $[M-H]^-$

実施例 7 5

1) m. p. : 168~170°C、IR (Nujol) 3271, 1748, 1705, 1611, 1590, 1557, 1521
 25 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 600 $[M-H]^-$

2) m. p. : 200~202°C (dec.)、IR (Nujol) 3386, 1605, 1557, 1519 cm^{-1} 、 1H NMR
 (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.58 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 7.2,$
 14 Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.30 (1H, t like), 5.30 (2H, s), 7.47

(2H, s), 7.59 (1H, br d), 7.64 (1H, t like), 8.12 (1H, dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz) 、
ESI-MS m/z : 490 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_4S \cdot 0.9H_2O$ として、計算値: C,
51.96; H, 4.12; N, 8.26; Cl, 13.94; S, 6.30、実測値: C, 52.12; H, 4.07;
N, 8.01; Cl, 13.79; S, 6.19

5 実施例 7 6

1) 無色粉末、IR (Nujol) 3300, 3180, 1747, 1716, 1571, 1555 cm^{-1} 、ESI-MS
 m/z : 601 $[M-H]^-$

2) m. p. : 186~190°C (dec.) 、IR (Nujol) 3396, 3267, 1599, 1585, 1571, 1555,
1518 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.03 (1H, dd, $J = 7.5, 14$ Hz),
10 3.15 (1H, dd, $J = 5.8, 14$ Hz), 4.27 (1H, t like), 5.16 (2H, s), 7.40 (2H, s),
7.42-7.57 (3H, m), 7.77-7.83 (4H, m), 7.89-7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), n 7.98
(1H, dd, $J = 5.4, 8.0$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 8.92 (1H, dd, $J =$
1.5, 5.4 Hz) 、ESI-MS m/z : 491 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.55H_2O$ として、
計算値: C, 64.43; H, 4.63; N, 5.57; Cl, 14.09、実測値: C, 64.45; H,
15 4.42; N, 5.49; Cl, 13.38.

実施例 7 7

実施例 3 9 の目的化合物を常法によりエステル化して、実施例 7 7 の目的化合物を
合成した。

m. p. : 194~195.5°C (dec.) 、IR (Nujol) 1738, 1625 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6):
20 δ 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.07 (3H, s), 3.04 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.08-
4.22 (2H, m), 4.29 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.34 (2H, s), 7.29 (2H, s), 7.52 (1H,
t, $J = 7.5$ Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.72 (2H, dd like), 7.96 (1H, dd, $J = 1.5,$
7.5 Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.54 (3H, br s) 、APCI-MS m/z : 526
[free $M+H$] $^+$ 、元素分析: $C_{28}H_{25}Cl_2NO_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として、計算値: C, 58.81; H,
25 4.76; N, 2.45; Cl, 18.60、実測値: C, 58.80; H, 4.53; N, 2.20; Cl, 18.71

実施例 7 8

実施例 6 7 の目的化合物を常法によりエステル化して、実施例 7 8 の目的化合物を
合成した。

m. p. : 57~71°C (dec.)、IR (Nujol) 3383, 1742 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 521 [M+H]⁺、元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1.7\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.72; H, 5.10; N, 4.56; Cl, 21.36、実測値: C, 56.58; H, 4.85; N, 4.56; Cl, 21.21

実施例 7 9

5 実施例 6 1 の目的化合物を常法によりエステル化して、実施例 7 9 の目的化合物を合成した。

m. p. : ~158°C、IR (Nujol) 3381, 1744, 1625, 1537 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.66 (6H, br s), 3.10-3.23 (2H, m), 3.66 (4H, br s), 4.30-4.40 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.72 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.37 (1H, t like),
10 7.50 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.60-8.80 (3H, br)、APCI-MS m/z : 508 [free M+H]⁺

実施例 8 0

1) m. p. : 190~192°C、IR (Nujol) 3257, 1749, 1704, 1608, 1563 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 594 [M-H]⁻
15 2) m. p. : 215~217°C (dec.)、IR (Nujol) 3250, 1623, 1610, 1556 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D₂O): δ 3.03 (1H, dd, $J = 7.3, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.8, 14$ Hz), 3.83 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.42-7.44 (1H, m), 7.44 (2H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m)、ESI-MS m/z : 484 [M-H]⁻、元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_8 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$
20 として、計算値: C, 61.06; H, 4.43; N, 2.85; Cl, 14.42、実測値: C, 61.10; H, 4.21; N, 2.64; Cl, 14.27.

実施例 8 1

1) m. p. : 181~182°C、IR (Nujol) 1749, 1733, 1703, 1639, 1602 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 664 [M-H]⁻
25 2) m. p. : 218~221°C (dec.)、IR (Nujol) 1625 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D₂O): δ 2.96 (1H, dd, $J = 7.5, 15$ Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 6.0, 15$ Hz), 4.22 (1H, br t, $J = 6.5$ Hz), 4.35 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.23 (2H, s), 7.52-7.66 (4H, m), 7.90 (1H, dd like, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz),

8.16 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz)、ESI-MS m/z : 512 $[M-H]^-$ 、元素分析:

$C_{26}H_{21}Cl_2NO_6 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 58.66; H, 4.35; N, 2.63; Cl, 13.32、実測値: C, 58.62; H, 4.38; N, 2.40; Cl, 13.04

実施例 8 2

5 1) m. p. : 169~170°C、IR (Nujol) 1738, 1704, 1636, 1605 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 649 $[M-H]^-$

2) m. p. : 191~195°C (dec.)、IR (Nujol) 1640, 1633 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.66 (6H, s), 2.98 (1H, dd, $J = 7.0, 15$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 6.5, 15$ Hz), 4.22 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.24 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.26 (2H, s), 7.59-7.74 (6H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz)、APCI-MS m/z : 541 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_5 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 60.11; H, 5.04; N, 5.01; Cl, 12.67、実測値: C, 60.27; H, 5.01; N, 4.71; Cl, 12.21

実施例 8 3

15 1) m. p. : 192~193°C、IR (Nujol) 3395, 3317, 3273, 1746, 1707, 1621, 1608 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 607 $[M-H]^-$

2) m. p. : 226~230°C (dec.)、IR (Nujol) 1612, 1606 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 2.96 (1H, dd, $J = 7.0, 15$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 6.0, 15$ Hz), 4.22 (1H, br t, $J = 7.0$ Hz), 5.43 (2H, s), 7.54 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 7.96 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz)、ESI-MS m/z : 497 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_5 \cdot 0.75H_2O$ として、計算値: C, 58.55; H, 4.23; N, 5.46; Cl, 13.83、実測値: C, 58.66; H, 4.28; N, 5.35; Cl, 13.53

実施例 8 4

25 1) m. p. : 179~180°C、IR (Nujol) 3277, 1749, 1708 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 607 $[M-H]^-$

2) m. p. : 226~230°C (dec.)、IR (Nujol) 1612 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 497 $[\text{M-H}]^-$ 、
 元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 60.57; H, 5.02; N, 5.43;
 Cl, 13.75、実測値: C, 60.62; H, 4.99; N, 5.47; Cl, 13.73

実施例 8 5

5 1) 無色非晶性固体、IR (Neat+ CHCl_3) 3319, 1721 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 694 $[\text{M-H}]^-$

2) 常法により塩酸で 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を除去した後、実施
 例 6 の 2) と同様に加水分解した。

m. p. : 183~187°C (dec.)、IR (Nujol) 3350, 1601, 1556 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 +$
 10 D_2O): δ 2.95 (1H, dd, $J = 7.9, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 5.0, 14$ Hz), 3.72
 (1H, dd, $J = 5.0, 7.9$ Hz), 5.49 (2H, s), 7.27 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.42
 (2H, s), 7.47-7.62 (5H, m), 8.18 (2H, br d)、ESI-MS m/z : 456 $[\text{M+H}]^+$ 、元素分
 析: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 56.73; H, 4.64; N, 8.63; Cl, 14.56、
 実測値: C, 57.28; H, 4.56; N, 8.12; Cl, 14.35

15 実施例 8 6

1) 実施例 4 7 の 1) の合成法に準じて、N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジクロロ-
 L-チロシン エチルエステルを原料として N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジクロロ-0-
 [(3-ジメチルカルバモイルフラボン-8-イル)メチル]-L-チロシン エチルエステルを合
 成した。

20 無色粉末、IR (Nujol) 1740, 1712, 1645, 1636, 1605 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 683
 $[\text{M+H}]^+$

2) N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジクロロ-0-[(3-ジメチルカルバモイルフラボン-
 8-イル)メチル]-L-チロシン エチルエステルを原料として、常法により脱保護して実
 施例 8 6 の目的化合物を合成した。

25 m. p. : 213~216°C (dec.)、IR (Nujol) 3400, 1739, 1624 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-$
 d_6): δ 2.82 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.96 (1H, dd, $J = 7.0, 15$ Hz), 3.07 (1H,
 dd, $J = 6.0, 15$ Hz), 4.17 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.43 (2H, s), 7.29 (2H, s),
 7.50-7.63 (4H, m), 7.73 (2H, dd like, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.03 (1H, dd, 1.5,

7.5 Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 8.30 (3H, br) 、ESI-MS m/z : 553 [M-H]⁻、元素分析: $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_6 \cdot 1.05HCl \cdot 2H_2O$ として、計算値: C, 53.26; H, 4.50; N, 4.18; Cl, 17.28、実測値: C, 53.40; H, 4.65; N, 4.45; Cl, 17.17

- 5 実施例 8 6 の合成法に準じて、N-*t*-ブトキシカルボニル-3,5-ジクロロ-*L*-チロシンエチルエステル(実施例 8 7、8 8)、3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-*L*-チロシンメチルエステル(実施例 8 9)を原料としてそれぞれ相当する中間体を経て、以下の実施例 8 7～8 9 の目的化合物を合成した。

実施例 8 7

- 10 1) m. p. : 165～166℃、IR (Nujol) 1740, 1731, 1682, 1649, 1630, 1603 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 670 [M+H]⁺
- 2) m. p. : 222.5～224℃(dec.) 、IR (Nujol) 3441, 1739, 1625 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO- d_6): δ 2.96 (1H, dd, $J = 6.5, 14$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.18 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.28 (2H, s), 7.54-7.65
- 15 (4H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 8.36 (1H, br) 、ESI-MS m/z : 540 [M-H]⁻、元素分析: $C_{27}H_{21}Cl_2NO_7 \cdot HCl \cdot H_2O$ として、計算値: C, 54.33; H, 4.05; N, 2.35; Cl, 17.82、実測値: C, 54.33; H, 3.78; N, 2.52; Cl, 18.07

実施例 8 8

- 20 1) 無色粉末、IR (Nujol) 1736, 1715, 1645, 1625, 1603 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 822 [M+H]⁺
- 2) m. p. : 214～217℃(dec.) 、IR (Nujol) 1727, 1623, 1600 cm^{-1} 、¹H NMR (DMSO- d_6): δ 2.96 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 4.17 (1H, br t), 5.42 (2H, s), 7.27 (2H, s), 7.53-7.63 (4H, m), 7.79 (2H, d, $J =$
- 25 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-8.50 (3H, br), 12.0-14.0 (1H, br) 、ESI-MS m/z : 526 [M-H]⁻

実施例 8 9

1) m. p. : 228.5~229.5°C、IR (Nujol) 1756, 1706, 1646, 1603 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 592 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

2) m. p. : 225~228°C(dec.)、IR (Nujol) 1634 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 2.98 (1H, dd, $J = 7.0, 15$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 6.5, 15$ Hz), 4.24 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.52 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.32 (2H, s), 7.53-7.63 (4H, m), 7.96-8.03 (3H, m), 8.12 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz)

実施例 90

1) N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジメチル-L-チロシン メチルエステル(160 mg, 0.495 mmol)のジメチルスルホキシド(2 ml)溶液に 18°Cで 60%水素化ナトリウム(20mg, 0.495 mmol)を加え同温で 30 分間攪拌後、7-クロロメチル-2-フェニル-ベンズオキサゾール(241 mg, 0.990 mmol)のジメチルスルホキシド(3 ml)溶液を滴下し、室温で 90 分間攪拌した。反応液を氷水-酢酸エチルに注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4)で精製し N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジメチル-O-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシン メチルエステル(185 mg, 70%)を無色結晶として得た。

m. p. : 116~117°C、IR (Nujol) 3355, 1759, 1691 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

2) N-t-ブトキシカルボニル-3,5-ジメチル-O-[(2-フェニル)-ベンズオキサゾール-7-イル]メチル-L-チロシン メチルエステルを原料として、常法により脱保護して実施例 90 の目的化合物を合成した。

m. p. : 203~210°C(dec.)、IR (Nujol) 3450(br), 1595, 1552 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA} + \text{D}_2\text{O}$): δ 2.33 (6H, s), 2.99 (1H, dd, $J = 6.6, 14$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 6.2, 14$ Hz), 4.17 (1H, t like), 5.15 (2H, s), 6.98 (2H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.58 (1H, br d), 7.63-7.69 (3H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 1.1, 7.7$ Hz), 8.18-8.22 (2H, m)、ESI-MS m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 、元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 69.69; H, 5.99; N, 6.50、実測値: C, 69.63; H, 5.73; N, 6.31

実施例 9 1

1) 4-アミノ-3,5-ジクロロ-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル(6.0 g, 16.0 mmol)及び8-クロロメチル-3-メチルフラボン(5.35 g, 18.8 mmol)の混合物を110℃で19時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し乾燥して、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3)で精製し3,5-ジクロロ-4-[(3-メチルフラボン-8-イル)メチル]アミノ-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル(2.9 g, 29 %)を無色結晶として得た。

m. p. : 140~141℃、IR (Nujol) 3261, 1716, 1623 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 619 [M-H]⁻

2) 3,5-ジクロロ-4-[(3-メチルフラボン-8-イル)メチル]アミノ-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを原料として、実施例6の2)の方法に準じて加水分解して実施例91の目的化合物を合成した。

m. p. : 207~210℃(dec.)、IR (Nujol) 1621, 1598 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 495 [M-H]⁻、元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 61.45; H, 4.60; N, 5.51; Cl, 13.95、実測値: C, 61.44; H, 4.55; N, 5.41; Cl, 13.83

実施例 9 2

実施例91の目的化合物を常法によりエステル化して、実施例92の目的化合物を合成した。

m. p. : 186~190℃(dec.)、IR (Nujol) 1741, 1632 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 525 [M+H]⁺、元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 58.36; H, 5.00; N, 4.86; Cl, 18.46、実測値: C, 58.42; H, 4.98; N, 4.80; Cl, 18.64

実施例 9 3

実施例49に準じて、N-トリフルオロアセチル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン エチルエステルから実施例93の目的化合物を合成した。中間体及び目的化合物の物性を示す。

1) m. p. : 109.5~110.5°C、IR (Nujol) 3321, 1746, 1707, 1560 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 456 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

2) m. p. : 214~217°C (dec.)、IR (Nujol) 1567, 1555 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ + TFA + D_2O): δ 3.15 (2H, br d), 4.22 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.98-7.15 (5H, m), 7.33-7.51 (4H, m), 7.64-7.72 (4H, m)、ESI-MS m/z : 332 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 、元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 74.65; H, 5.82; N, 4.15、実測値: C, 74.63; H, 5.70; N, 3.98

実施例 9 4

1) 実施例 4 9 の 1) に準じて N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル及び 5-ビス[2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ-2-ナフトレンボロン酸を原料にして、3-[5-ビス[2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを合成した。

黄色油状物質、IR (Neat) 3330, 1725, 1715, 1600 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 715 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

2) 3-[5-ビス[2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル (739 mg, 1.03 mmol) にエタノール (10 ml)、ギ酸 (1.94 ml, 52 mmol)、20%水酸化パラジウム (145 mg) を加えて、3 日間加熱還流した。反応液を室温として触媒をろ去し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/クロロホルム=1 及び 2) で精製して 3-[5-ビス[2-(ヒドロキシ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル (395 mg, 71 %) を暗黄色アワ状物質として得た。

暗黄色アワ状物質、IR (CHCl_3) 3310, 1720 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 535 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

3) 実施例 4 9 の 2) と同様にして、3-[5-ビス[2-(ヒドロキシ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを加水分解して実施例 9 4 の目的化合物を合成した。

m. p. : 181~185°C (dec.)、IR (Nujol) 3350, 3200, 1630, 1600, 1575 cm^{-1} 、 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.89 (1H, dd, $J = 7.5, 15$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 4.4, 15$ Hz), 3.47-3.63 (9H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 6.92-7.05 (3H, m), 7.07-7.20 (2H,

m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.58-7.67 (2H, m), ESI-MS m/z : 411 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{23}H_{26}N_2O_5 \cdot 0.3HCl \cdot 0.04TFA \cdot 1.5H_2O$ として、計算値: C, 61.20; H, 6.53; N, 6.18; Cl, 2.35; F, 0.50、実測値: C, 61.44; H, 6.26; N, 5.87; Cl, 2.19; F, 0.49

実施例 9 5

5 1) 3-[5-ビス[2-(ヒドロキシ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル (268 mg, 0.50 mmol) の塩化メチレン (9 ml) 溶液にメシルクロリド (172 mg, 1.50 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を水洗して乾燥後溶媒を減圧留去した。残さにメタノール (10 ml) 及び塩化リチウム (638 mg, 15 mmol) を
10 加え、室温で 1 時間、加熱還流で 5 時間攪拌した。反応液を室温としてシリカゲル (3 g) を加え溶媒を減圧留去して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5) で精製して、3-[5-ビス[2-(クロロ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル (207 mg, 72 %) を淡黄色油状物質として得た。

15 淡黄色油状物質、IR (Neat) 3400, 3330, 1740, 1730, 1715, 1640, 1600 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 569 $[M-H]^-$

2) 実施例 4 9 の 2) と同様にして、3-[5-ビス[2-(クロロ)エチル]アミノ-ナフト-2-イル]-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを加水分解して実施例 9 5 の目的化合物を合成した。

20 m. p. : 177~180°C、IR (Nujol) 3400, 1635, 1600, 1580 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.85 (1H, dd, $J = 8.2, 14$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 4.6, 14$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 4.6, 8.2$ Hz), 3.75-3.87 (8H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 2.4, 9.1$ Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)、ESI-MS m/z : 447 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot H_2O$ として、計算値: C, 59.36; H, 5.63; N, 6.02; Cl, 15.24、実測値: C, 59.16; H, 5.42; N, 5.88; Cl, 15.55

実施例 9 6

1) 実施例 49 の 1) に準じて N-トリフルオロアセチル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン エチルエステル (1.47 g, 4.82 mmol) を原料にして、3-(3-ブロモフェノキシ)-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル (1.59 g, 82 %) を無色油状物質として得た。

5 IR (Neat) 3322, 1715, 1579 cm^{-1} , ESI-MS m/z : 458 / 460 $[\text{M-H}]^-$
 3-(3-ブロモフェノキシ)-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステル (360 mg, 0.782 mmol) の脱気した 1,4-ジオキサン (6 ml) 溶液に室温で 4-(トリブチルスタニル)ピリジン (288 mg, 0.782 mmol) の脱気した 1,4-ジオキサン (1 ml) 溶液及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (46 mg, 0.04 mmol) を順に加え
 10 8 時間加熱攪拌した。反応液を室温とし、酢酸エチルを加え、飽和フッ化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1) で精製し N-トリフルオロアセチル-3-[3-(4-ピリジル)フェノキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステル (235 mg, 66%) を無色樹脂状物質として得た。

15 IR (Neat+ CHCl_3) 1741, 1720 cm^{-1} , ESI-MS m/z : 457 $[\text{M-H}]^-$
 2) 実施例 49 の 2) と同様にして、N-トリフルオロアセチル-3-[3-(4-ピリジル)フェノキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステを加水分解して実施例 96 の目的化合物を合成した。

m. p. : 182~185°C (dec.)、IR (Nujol) 3406, 1617, 1596, 1577, 1547 cm^{-1} 、 ^1H
 20 NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.87 (1H, dd, $J = 8.1, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 4.4, 14$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 4.4, 8.1$ Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.02-7.13 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.43-7.58 (3H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 8.60-8.63 (2H, m)、APCI-MS m/z : 335 $[\text{M+H}]^+$ 、元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 69.23; H, 5.64; N, 8.07、実測値: C, 69.29; H, 5.79; N, 7.87

25

実施例 96 の合成法に準じて、3-(3-ブロモフェノキシ)-N-トリフルオロアセチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを原料としてそれぞれ相当する中間体を経て、以下の実施例 97、実施例 99~103、実施例 105~108 の目的化合物を合成し

た。ただし、実施例 9 7、1 0 1 及び 1 0 6 は、スズ化合物の代わりに対応するボロン酸を用いて、酢酸ナトリウムを塩基として溶媒に含水ジメトキシエタンを使用した。

実施例 9 7

- 1) 無色樹脂状物質、IR (Neat+CHCl₃) 3321, 2983, 1717, 1605 cm⁻¹、ESI-MS
5 m/z : 500 [M-H]⁻
2) m. p. : 214~218°C (dec.)、IR (Nujol) 3627, 1611, 1575, 1524 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + TFA + D₂O): δ 3.14 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.27 (6H, s), 4.21 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.97-7.11 (4H, m), 7.32-7.55 (5H, m), 8.22 (1H, br d), 8.34 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.7 Hz)、ESI-MS m/z : 378 [M+H]⁺、元素分析: C₂₂H₂₃N₃O₃ · H₂O と
10 して、計算値: C, 66.82; H, 6.37; N, 10.63、実測値: C, 66.77; H, 6.39; N, 10.51

実施例 9 8

常法により、実施例 9 7 の目的化合物の塩酸塩を合成した。

- m. p. : 223~228°C (dec.)、IR (Nujol) 3373, 1734cm⁻¹、ESI-MS m/z : 376 [free
15 M-H]⁻

実施例 9 9

- 1) 無色油状物質、IR (Neat) 3310, 1738, 1722 cm⁻¹、ESI-MS m/z : 457 [M-H]⁻
2) m. p. : 187~192°C (dec.)、IR (Nujol) 3276, 1611, 1585, 1567, 1540 cm⁻¹、¹H
NMR (DMSO-*d*₆ + D₂O): δ 2.89 (1H, dd, *J* = 8.4, 14 Hz), 3.17 (1H, dd, *J* = 4.2,
20 14 Hz), 3.50 (1H, dd, *J* = 4.2, 8.4 Hz), 6.84-6.93 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, m),
7.09-7.14 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.11
(1H, t like), 7.80-7.97 (3H, m), 8.63-8.65 (1H, m)、ESI-MS m/z : 335 [M+H]⁺、
元素分析: C₂₀H₁₈N₂O₃ · 0.1H₂O として、計算値: C, 71.46; H, 5.46; N, 8.33、実測値:
C, 71.39; H, 5.43; N, 8.08

25 実施例 1 0 0

- 1) 無色油状物質、IR (Neat) 3319, 1739, 1722, 1715 cm⁻¹、ESI-MS m/z : 457
[M-H]⁻

2) m. p. : 200~204°C(dec.)、IR (Nujol) 3417, 1661, 1580 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.07-3.19 (2H, m), 4.23 (1H, t like), 6.99-7.19 (4H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.55-7.66 (3H, m), 8.08 (1H, dd, $J = 5.7$, 8.4 Hz), 8.80-8.89 (2H, m), 9.22 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)、ESI-MS m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.95\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 68.34; H, 5.71; N, 7.97、実測値: C, 68.64; H, 5.51; N, 7.62

実施例 101

1) 無色油状物質、IR (Neat) 3321, 1721 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 514 $[\text{M}-\text{H}]^-$
 2) m. p. : 227~230°C(dec.)、IR (Nujol) 3416, 1681, 1635, 1605, 1581, 1564, 1517 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.86 (1H, dd, $J = 8.3$, 14 Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 4.6$, 14 Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 4.6$, 8.3 Hz), 6.88-6.94 (1H, m), 6.93-7.10 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.36-7.38 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m)、ESI-MS m/z : 376 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 67.75; H, 5.27; N, 3.59、実測値: C, 67.77; H, 5.36; N, 3.57

実施例 102

1) 無色油状物質、IR (Neat) 3324, 1717 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 490 $[\text{M}-\text{H}]^-$
 2) m. p. : 193~198°C(dec.)、IR (Nujol) 1593, 1581, 1565, 1521 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.85 (1H, dd, $J = 8.4$, 14 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 4.5$, 14 Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 4.5$, 8.4 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.00-7.09 (3H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.72 (1H, t like)、ESI-MS m/z : 366 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 68.24; H, 4.96; N, 3.79; Cl, 9.59、実測値: C, 68.42; H, 4.78; N, 3.72; Cl, 9.15

実施例 103

1) 無色油状物質、IR (Neat) 3323, 1716 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 490 $[\text{M}-\text{H}]^-$
 2) m. p. : 204~208°C(dec.)、IR (Nujol) 3280, 1585 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.10 (1H, dd, $J = 6.8$, 14 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 6.2$, 14 Hz), 4.23 (1H, t like), 6.98-7.10 (4H, m), 7.31 (1H, t like), 7.37-7.54 (5H, m),

7.66-7.71 (2H, m)、ESI-MS m/z : 366 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{21}H_{18}ClNO_3 \cdot 0.1H_2O$ として、計算値: C, 68.24; H, 4.96; N, 3.79; Cl, 9.59、実測値: C, 68.53; H, 4.78; N, 3.92; Cl, 9.39

実施例 104

- 5 常法により、実施例 103 の目的化合物をエステル化してエチルエステル体(塩酸塩)を合成した。

m. p. : 160~162°C、IR (Nujol) 1746 cm^{-1} 、APCI-MS m/z : 396 $[M+H]^+$ 、元素分析: $C_{23}H_{22}ClNO_3 \cdot HCl$ として、計算値: C, 63.90; H, 5.36; N, 3.24; Cl, 16.40、実測値: C, 63.80; H, 5.32; N, 3.29; Cl, 16.24

10 実施例 105

- 1) m. p. : 73~75°C、IR (Nujol) 1751, 1706 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 499 $[M-H]^-$
2) m. p. : 226~229°C(dec.)、IR (Nujol) 1626, 1612, 1575, 1531 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6 + TFA + D_2O): δ 3.06-3.20 (8H, m), 4.12-4.26 (1H with HOD), 6.96-7.10 (4H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.37-7.51 (5H, m), 7.70-7.77 (2H, m)、ESI-
15 MS m/z : 375 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{23}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.9H_2O$ として、計算値: C, 70.35; H, 6.62; N, 7.13、実測値: C, 70.39; H, 6.40; N, 7.10

実施例 106

- 1) 無色樹脂状物質、IR (Neat+ $CHCl_3$) 3320, 1740, 1719 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 507 $[M-H]^-$
2) m. p. : 185~190°C(dec.)、IR (Nujol) 1601, 1577 cm^{-1} 、 1H NMR (DMSO- d_6): δ
20 2.88 (1H, dd, $J = 8.1, 14$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 4.8, 14$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz), 6.92-6.97 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.52-7.67 (4H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)、ESI-MS m/z : 383 $[M-H]^-$ 、元素分析:
25 $C_{24}H_{20}N_2O_5 \cdot 0.6H_2O$ として、計算値: C, 72.93; H, 5.41; N, 7.10、実測値: C, 72.87; H, 5.11; N, 6.88

実施例 107

1) 無色樹脂状物質、IR (Neat+CHCl₃) 3321, 1719, 1602 cm⁻¹、ESI-MS *m/z*: 558 [M-H]⁻

2) m. p. : 196~202°C (dec.)、IR (Nujol) 1601, 1575, 1505 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.58-2.63 (4H, m), 2.84 (1H, dd, *J* = 8.4, 14 Hz), 3.14 (1H, dd, *J* = 4.4, 14 Hz), 3.38 (1H, dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz), 3.90-3.97 (4H, m) 6.86-6.94 (3H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.25-7.44 (4H, m), 7.84 (1H, dd, *J* = 2.6, 9.0 Hz), 8.43 (1H, d, *J* = 2.6 Hz)、ESI-MS *m/z*: 434 [M-H]⁻、元素分析: C₂₄H₂₅N₃O₃S · 0.7H₂O として、計算値: C, 64.32; H, 5.94; N, 9.38; S, 7.15、実測値: C, 64.61; H, 5.73; N, 9.35; S, 6.84

10 実施例 108

1) m. p. : 126.5~127.5°C、IR (Nujol) 3289, 1741, 1701, 1604, 1579, 1541 cm⁻¹、ESI-MS *m/z*: 501 [M-H]⁻

2) m. p. : 191~194°C (dec.)、IR (Nujol) 3380, 1605, 1577, 1533 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + TFA + D₂O): δ 3.05-3.19 (2H, m), 3.18 (6H, s), 4.22 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 6.94-7.10 (4H, m), 7.30-7.49 (4H, m), 8.70 (2H, s)、ESI-MS *m/z*: 377 [M-H]⁻、元素分析: C₂₁H₂₂NO₃ · 0.9H₂O として、計算値: C, 63.91; H, 6.08; N, 14.20、実測値: C, 64.03; H, 5.83; N, 14.13

実施例 109

1) 実施例 49 の 1) に準じて N-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン メチルエステル (328 mg, 4.82 mmol) を原料にして、3-(4-プロモフェノキシ)-N-t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン メチルエステル (547 mg, 94 %) を無色油状物質として得た。

IR (Neat) 3376, 2977, 1745, 1714, 1608, 1577 cm⁻¹、APCI-MS *m/z*: 467 [M+NH₄]⁺, 450 [M+H]⁺

25 3-(4-プロモフェノキシ)-N-t-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン メチルエステル (262 mg, 0.582 mmol) 及び 5-(トリブチルスタニル)-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン (264 mg, 0.640 mmol) の脱気した 1,4-ジオキサン (5 ml) 溶液に室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (67 mg, 0.058 mmol) を加え 6 時間加熱撹拌し

た。反応液を室温とし、酢酸エチルを加え、飽和フッ化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックス（登録商標）NH）（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=5）で精製し N- *t*-ブトキシカルボニル-3-[4-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)フェノキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステル(121 mg, 42%)を無色樹脂状物質として得た。

IR (Neat+CHCl₃) 3340, 3375, 1746, 1713, 1601 cm⁻¹、APCI-MS *m/z*: 493 [M+H]⁺

2) N- *t*-ブトキシカルボニル-3-[4-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)フェノキシ]-L-フェニルアラニン エチルエステルを常法により脱保護して実施例 109 の目的化合物を合成した。

m. p. : 196~200°C (dec.)、IR (Nujol) 1600, 1545, 1527, 1504 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + TFA + D₂O): δ 3.13 (2H, br d, *J* = 6.4 Hz), 4.21 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.40 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 7.66-7.73 (2H, m), 8.77 (2H, s). ESI-MS *m/z*: 377 [M-H]⁻、元素分析: C₂₁H₂₂N₄O₃ · 0.8H₂O として、計算値: C, 64.21; H, 6.05; N, 14.26、実測値: C, 64.01; H, 5.62; N, 14.03

実施例 110

実施例 109 に準じて、3-(4-ブロモフェノキシ)-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン メチルエステルを原料として相当する中間体を経由して、実施例 110 の目的化合物を合成した。中間体及び目的化合物の物性を示す。

1) 無色油状物質、IR (Neat+CHCl₃) 3440, 3375, 1745, 1714, 1606, 1586, 1550, 1500cm⁻¹、APCI-MS *m/z*: 492 [M+H]⁺

2) m. p. : 199~201°C (dec.)、IR (Nujol) 1612, 1553, 1502 cm⁻¹、¹H NMR (DMSO-*d*₆ + TFA + D₂O): δ 3.14 (2H, br d), 4.23 (1H, t, *J* = 6.5 Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.08-7.18 (3H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.69-7.75 (2H, m), 8.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.35 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.5

Hz)、ESI-MS m/z : 376 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{22}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.2H_2O$ として、計算値: C, 69.35; H, 6.19; N, 11.03、実測値: C, 69.43; H, 6.20; N, 10.86

実施例 1 1 1

- 1) N-トリフルオロアセチル-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン エチルエステル
5 (915 mg, 3.00 mmol) のピリジン (9 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下氷冷で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.51 ml) を 5 分間かけて滴下し、同温で 30 分間、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷水 (500 ml) 中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した。抽出層は、10% 塩酸水、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7) で精製し、N-トリフルオロ
10 アセチル-3-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-L-フェニルアラニン エチルエステル (1.25 g, 95 %) を淡黄色結晶として得た。

m. p. : 38~39°C、IR (Nujol) 3313, 1739, 1707, 1557 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 436 $[M-H]^-$

- N-トリフルオロアセチル-3-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-L-フェニルアラ
15 ニン エチルエステル (300 mg, 0.686 mmol) の脱気したジメトキシエタン (2 ml) 溶液に、2-ナフタレンボロン酸 (142 mg, 0.824 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (80 mg, 0.069 mmol)、りん酸三カリウム (120 mg, 0.563 mmol) を順に加え、アルゴン雰囲気下、85°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温として、酢酸エチル及び水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出層は、水、飽和食塩水で順に洗浄後乾燥して、
20 溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9) で精製し、N-トリフルオロアセチル-3-(2-ナフチル)-L-フェニルアラニン エチルエステル (173 mg, 61 %) を無色結晶として得た。

m. p. : 89~91°C、IR (Nujol) 3294, 1737, 1701 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 414 $[M-H]^-$

- 2) 実施例 4 9 の 2) と同様にして、N-トリフルオロアセチル-3-(2-ナフチル)-L-フェ
25 ニルアラニン エチルエステルを加水分解して実施例 1 1 1 の目的化合物を合成した。

m. p. : 220~224°C(dec.)、IR (Nujol) 3397, 1509 cm^{-1} 、ESI-MS m/z : 290 $[M-H]^-$ 、元素分析: $C_{19}H_{17}NO_2 \cdot 0.5H_2O$ として、計算値: C, 75.98; H, 6.04; N, 4.66、
実測値: C, 76.01; H, 5.99; N, 4.66

実施例 1 1 2

実施例 1 1 1 に準じて、N-トリフルオロアセチル-3-トリフルオロメタンスルホニル
オキシ-L-フェニルアラニン エチルエステルを原料として、相当する中間体を経由し
て実施例 1 1 2 の目的化合物を合成した。中間体及び目的物の物性を示す。

- 5 1) 無色油状物質、IR (Neat) 3325, 1738, 1699, 1597, 1573, 1555 cm^{-1} 、ESI-
MS m/z : 440 $[\text{M-H}]^-$
- 2) m. p. : 199~201 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)、IR (Nujol) 3375, 1596, 1543 cm^{-1} 、 ^1H NMR (DMSO-
 d_6): δ 2.95 (1H, dd, $J = 8.4, 14$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 4.2, 14$ Hz), 3.49
(1H, dd, $J = 4.2, 8.4$ Hz), 7.29 (1H, br d), 7.36-7.78 (11H, m), 7.91 (1H, m)、
10 ESI-MS m/z : 316 $[\text{M-H}]^-$ 、元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として、計算値: C, 74.40; H,
6.36; N, 4.13、実測値: C, 74.43; H, 6.19; N, 4.17

試験例 1

- 1) 秤量した試験化合物に、それぞれ DMSO を添加し、100 mM の溶液又は懸濁液を
調製して DMSO ストックとした。アッセイ時には本ストックを後述の緩衝液によって 1
15 000 倍希釈し、試験化合物の最終濃度を 100 μM とし、DMSO 最終濃度 0.1% と
した。

2) 試験化合物の LAT1 阻害活性は次のようにして求めた。LAT1 のみが高度に発現
しているヒト膀胱がん細胞株 T24 細胞を用い、各化合物による ^{14}C -L-ロイシンの
取り込み阻害活性を測定し、LAT1 阻害活性とした。

- 20 対数増殖期の T24 細胞を 0.8×10^5 cell/well で 24 ウェルプレートに分注し、
37 $^{\circ}\text{C}$ で 2 日間培養した。本プレートを 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴上で 5 分間インキュベートした後、
接着している細胞を 37 $^{\circ}\text{C}$ に温めた Na^+ を含まないハンスの平衡塩溶液 (HBSS: 25
mM HEPES、125 mM 塩化コリン、5.6 mM グルコース、4.8 mM の KCl、
1.2 mM の MgSO_4 、1.2 mM の KH_2PO_4 、1.3 mM の CaCl_2 、pH
25 7.4) で 3 回洗浄し、HBSS (37 $^{\circ}\text{C}$) 500 μl を添加して、さらに 7 分間イ
ンキュベートした。

インキュベート終了後、上清を 1 μM ^{14}C -Leu 及び 100 μM の試験化合物を
含む HBSS (37 $^{\circ}\text{C}$) に置換して 1 分間取り込みを行った。その後、細胞を 4 $^{\circ}\text{C}$ の

H B S Sで3回清浄した。清浄後の細胞に500 μ lの0.1 NのNaOHを添加して20分間細胞を溶解させ、細胞溶解液をバイアルに移して3 mlのシンチレーターを添加して、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。

阻害%は、以下の式により算出した。

$$5 \quad \text{阻害\%} = 100 - (\text{試験化合物添加ウェルの放射活性}) / (\text{試験化合物未添加ウェルの放射活性}) \times 100$$

これに基づいて求めたIC₅₀値を表14に示す。

表14

実施例	IC ₅₀	実施例	IC ₅₀
6の2)	0.3	72	0.36
22	0.2	73	0.11
30	0.3	74	0.95
32	0.24	81	0.20
33	0.15	83	0.55
34	0.29	85	0.27
35	0.28	87	0.23
36	0.2	89	0.38
37	0.13	90	0.11
38	0.33	91	0.10
39	0.23	93	0.17
48	0.3	96	0.84
49の2)	0.1	97	0.01
52	0.5	98	0.20
53	0.12	99	0.52
54	0.71	100	0.22
55	0.29	102	0.06
56	0.26	103	0.06
58	0.49	106	0.83
63	0.94	108	0.67
65	0.33	112	0.81
70	0.29		
71	0.37	対照(BCH)	100

10 試験例2

(検体の調製)

秤量した試験化合物(実施例6の2)、9、15、17、49の2))に、それぞれ

れ DMSO を添加し、100mM の溶液又は懸濁液を調製して DMSO ストックとした。アッセイ時には本ストックを DMSO で希釈して、各試験化合物の終濃度の 1000 倍濃度の溶液を調製し、各溶液を培地にて 100 倍希釈したものを全体の 10 分の 1 量添加した。

(T24 細胞増殖抑制の評価)

- 5 対数増殖期の T24 細胞を 1×10^3 cells / ml に調製し、24 ウェルプレートに 900 μ l ずつ分注して 37°C で 6 時間静置した。細胞付着後、培地にて終濃度の 10 倍に調製した試験化合物の希釈液を各ウェルに 100 μ l ずつ添加して 37°C で 5 日間培養した。なお試験化合物未添加ウェルには 0.1% DMSO を含む培地を添加した。5 日後、ウェル内の細胞をトリプシン/EDTA 処理により剥がして 1500rpm 5 分間の遠心により回収し、
- 10 少量の培地に懸濁して血球計算板上で計数した。

阻害率は次の式により算出した。

阻害率 = $100 - (\text{試験化合物添加ウェルの細胞数}) / (\text{試験化合物未添加ウェルの細胞数}) \times 100$

その結果を図 1～図 5 に示す。

15 試験例 3

I CR マウス鼠蹊部皮下に 1×10^6 個の sarcoma 180 細胞を移植し、移植 24 時間後に試験化合物（実施例 6 の 3）、実施例 49 の 3）の投与を開始し、7 日間にわたって連続静脈内投与した。

- 試験化合物を、100mg/kg となるように、DMSO を 10% 及び Tween80 を 10% 含む生理食塩水で溶解し、体重 10 g あたり 0.1ml ずつ静脈内投与した。移植 10 日後、腫瘍重量を測定し、以下の式から増殖抑制率を算出し、無処置対照群のそれと比較した。
- 20

増殖抑制率 (T/C) = $[1 - (\text{試験化合物投与群の平均腫瘍重量} / \text{コントロール群の平均腫瘍重量})] \times 100$

- その結果、実施例 6 の 3) 及び実施例 49 の 3) は、100mg/kg で、それぞれ 52.2% および 41.3% の増殖抑制率を示した。
- 25

試験例 4

ヌードマウスに、 1×10^6 個の T24 細胞を皮下接種し、皮下腫瘍を形成させた。接種 5 日後に試験化合物（実施例 49 の 2）の投与を開始し、10 日間にわたって

連続投与した。

試験化合物を、2.577 mMとなるように生理食塩水 (DMSO 2%含有) で溶解し、0.1 ml を1日2回(朝夕)、腫瘍内に注入した。対照として、生理食塩水 (DMSO 2%含有) を同様に投与した。朝夕の投与前に、腫瘍径を計測した。

5 その結果を図6に示す。

試験例5：LAT1、LAT2 選択性の検討方法

1) まず転写反応の鋳型として、ヒト LAT1(以下 hLAT1)、ヒト LAT2(以下 hLAT2)、ヒト 4F2hc(以下 h4F2hc)を制限酵素処理により直線化し、エタノール沈殿後、DEPC 処理水に溶解して鋳型 cDNA とした。次いで in vitro 転写反応を以下のように行った。

10 反応組成 (全量 50 μ L)

鋳型 cDNA 1.5 μ g

RNasin RNase 阻害剤 (Promega) 100U

rNTP (Amersham. p. . harmacia) 各 10 mM (rGTP のみ 1 mM)

DTT 30 mM

15 m7G(5')ppp(5')G (Amersham. p. . harmacia) 0.5U

RNA polymerase (Stratagene) 50 U

転写緩衝液

なお、RNA ポリメラーゼとしては、hLAT1、hLAT2、h4F2hc に対して、それぞれ T3、SP6、T7 を使用した。

20 上記試薬を混合後、37℃で10分間反応させ、5 mMの rGTP を1 μ L 添加した。再度 37℃で10分間反応させた。さらに5 mMの rGTP 1 μ L を添加し、37℃で10分間反応させた後、RNase フリーDNase (Stratagene) を添加、混合し 37℃で20分間インキュベートした。本反応液をフェノール/クロロホルム、次いでクロロホルムにて順次抽出した後、半分量の 7.5 M NH_4OAc 及び2.5倍量の冷エタノールを添加して、エタノール沈殿を行った。15000rpm で、30分間遠心後、沈殿物を冷 80%エタノールで洗浄し、
25 100 μ L の DEPC 処理水に溶解した。その後、再度エタノール沈殿を行った。15000rpm で、30分間遠心して得られた沈殿を冷 80%エタノールで洗浄し、遠心濃縮機にて20分間乾燥させた後、DEPC 処理水で 0.5mg/mL となるように溶解し、cRNA 溶液とした。こ

れにより、in vitro 転写反応による cRNA を調製した。

2) ツメガエルを麻酔液 (0.2% MS-222, 0.3% KHCO_3) に浸して麻酔した後、氷上で腹部を切開し、腹膜下の卵母細胞塊を取り出した。摘出した卵母細胞塊をピンセットで細断後、2 mg/mL コラゲナーゼを含む OR2 培地 (5 mM HEPES, 82.5 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , pH 7.5) に加えて、室温で 30 分程度インキュベートし、OR2 培地で洗淨して、Barth 培地 (10 mM HEPES, 88 mM NaCl, 1 mM KCl, 0.33 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, 0.41 mM CaCl_2 , 0.82 mM MgSO_4 , 2.4 mM NaHCO_3 , pH 7.4) 中に移した。

次いで、実体顕微鏡下で卵母細胞を被うろ胞細胞層を剥がして卵母細胞を単離し、cRNA 溶液を 50 nL ずつ注入した。cRNA としては hLAT1 発現用卵母細胞には hLAT1 cRNA と h4F2hc cRNA を、hLAT2 発現用卵母細胞には hLAT2 cRNA と h4F2hc cRNA をそれぞれ等モル混合して注入した。

また、コントロール細胞には蒸留水を注入した。

3) 注入後の卵母細胞を、ゲンタマイシンを含む Barth 培地中で 2 日間培養した後、健全な卵母細胞を選択して、24 ウェルプレートに 8~10 個 / ウェルとなるように移した。

まず、室温のコリン (choline) 100 (5 mM HEPES, 100 mM コリン Cl, 2 mM KCl, 1.8 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , pH 7.4) で 2 回洗淨した後、 $10 \mu\text{M}$ の ^{14}C -Leu 及び種々の濃度の検体を含むコリン 100 を添加して 30 分間取り込みを行った。次いで、 4°C のコリン 100 で 6 回洗淨し、卵母細胞を 1 個ずつバイアルに移して、 $250 \mu\text{L}$ の 10% SDS を添加し、室温で 1 時間振とうし、溶解した。1 時間後、溶解液に 3mL のシンチレーターを添加して液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。阻害率は、8~10 個の細胞の平均値を用いて以下の式により求めた。

阻害率 (%) = $100 - (\text{試験化合物添加ウェルの放射活性}) / (\text{試験化合物未添加ウェルの放射活性}) \times 100$

これに基づいて IC_{50} 値を算出し、以下のようにして選択性を求めた。

選択性 (倍) = $(\text{hLAT2 発現細胞によるロイシン取り込み阻害の } \text{IC}_{50}) / (\text{hLAT1 発現細胞によるロイシン取り込み阻害の } \text{IC}_{50})$

その結果を表 15 に示す。

表 15

実施例	LAT1 の IC ₅₀	LAT2 の IC ₅₀	選択比(L2/L1)
6の2)	0.1	100	1000
9	0.7	69	100
15	<1	>100	100
17	<1	>100	100
23	<1	>100	100
57	10	0.2	0.02
59	10	<1	0.1
60	10	<1	0.1

試験例 6 : 毒性試験

- 5 実施例 6 の 3) と実施例 49 の 3) との化合物を、S1c : ddY 系雄性マウス (4 週齢) を一群 5 匹として、静脈内投与及び経口投与した。

静脈内投与では、上記化合物を 10% DMSO と 10% ツウィーン 80 を含む生理食塩水で溶解し、10 mg/kg で投与した。対照群には溶媒のみを投与した。

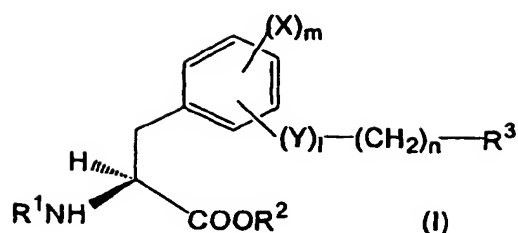
- 10 経口投与では、上記化合物を蒸留水で懸濁し、1000 mg/kg で投与した。対照群には溶媒のみを投与した。

いずれの化合物においても、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても観察期間を通じて特記すべき症状の変化は認められなかった。

- また、実施例 77~79 及び実施例 98 の化合物について、マスの静脈内投与急性毒性試験を行い、LD₅₀ 求めた。実施例 77 の化合物は 69.3 mg/kg であり、
 15 その他の化合物はいずれも 100 mg/kg 以上であった。なお、対象として BCH についても同様に LD₅₀ 求めたところ 300 mg/kg 以上であった。

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、R¹は水素原子又はアミノ保護基、

5 R²は水素原子もしくはアルキル、アラルキル又はアリール基、

R³は①ハロゲン原子、②アミノ部分が低級アルキルで置換されていてもよいアロイルアミノ基、③低級アルキル、フェニル、フェノキシ、ピリジル、ピリミジニルもしくはキノリルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、フェニル、ジ低級アルキルアミノもしくはチオモルホリニルでさらに置換
 10 されているのもよい、④ヒドロキシ、低級アルコシキもしくはジ低級アルキルアミノで置換されているのもよいナフチル基もしくはテトラヒドロナフチル基であり、ジ低級アルキルアミノはハロゲン原子もしくはヒドロキシでさらに置換されているのもよい、⑤低級アルキル、フェニル、ナフチルもしくはテトラヒドロキノリルで置換されたN、
 15 O及び／又はS含有の、不飽和の単環複素環式基であり、該単環複素環式基における各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシもしくはフェニルでさらに置換されているのもよい、⑥オキソ、カルボキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、ジ低級アルキルカルバモイル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の、飽和もしくは不飽和の単環複素環式基
 20 で置換されているのもよいN、O及び／又はS含有の、不飽和又は部分的に飽和されているのもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ、ビス〔ハロ（低級）アルキル〕アミノもしくはN-低級アルキル-N-ヒドロキシ（低級）アルキルアミノでさらに置換されているのもよい、

Xはハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシル基、

YはO又はNH、

lは0又は1、mは0、1又は2、nは0～5の整数)

で表される芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

5

2. R³の⑤における不飽和の単環複素環式基が、N含有、N及びO含有又はN及びS含有の5員環又は6員複素環式基である請求項1に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

10

3. R³の⑤における不飽和の単環複素環式基が、ピリジル、オキサゾリル又はチアゾリルである請求項2に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

15

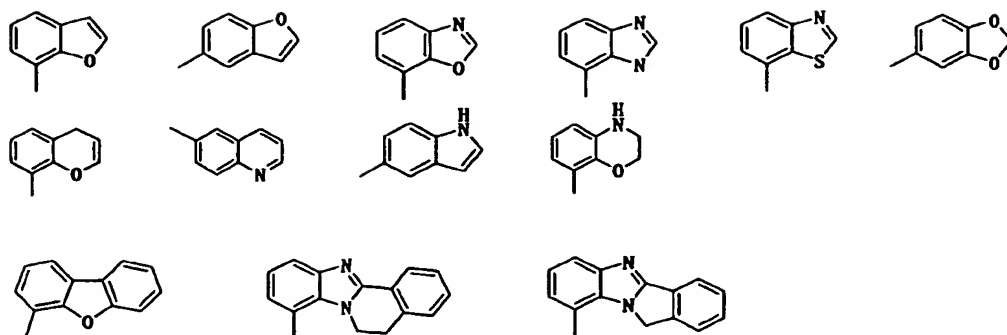
4. R³の⑥における飽和もしくは不飽和の単環複素環式基が、N含有、N及びO含有の5員又は6員複素環式基である請求項1に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

5. R³の⑥における飽和もしくは不飽和の単環複素環式基が、ピペリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピリジル又はフリルである請求項4に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

20

6. R³の⑥における不飽和又は部分的に飽和されている縮合複素環式基が、N含有、O含有、N及びO含有又はN及びS含有の2環式、3環式又は4環式縮合複素環式基である請求項1に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

7. R³の⑥における不飽和又は部分的に飽和されている縮合複素環式基が、



からなる群から選択される基である請求項 6 に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

- 5 8. R^1 が水素原子である請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

9. アミノ保護基がアシル基である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

10

10. R^3 が、③フェニル、フェノキシ、ピリジル、ピリミジニルもしくはキノリルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシもしくはジ低級アルキルアミノでさらに置換されていてもよい；④ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいナフチル基；⑤フェニルもしくはナフチルで置換された N 及び O 含有の不飽和の単環複素環式基であり、該単環複素環式基における各置換基はヒドロキシでさらに置換されていてもよい；⑥オキソ、アミノ、低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、ジ低級アルキルカルバモイル、フェニル又は N、O 及び／又は S 含有の飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換されていてもよい N、O 及び／又は S 含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシでさらに置換されていてもよい、である請求項
- 15
- 20

1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

1 1. R^3 が、③フェニルもしくはピリジルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子もしくはジ低級アルキルアミノでさらに置換されていてもよい；④ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいナフチル基；⑥オキソ、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシでさらに置換されていてもよい、である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

15 1 2. R^3 が、③ジ低級アルキルアミノで置換されたピリジルで置換されたフェニル基；④ナフチル基；ナフチルで置換されたN及びO含有の不飽和単環複素環式基；⑥オキソ、アミノ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニルもしくはフェニルで置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

1 3. R^3 が、⑥フェニルで置換されたN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

25

1 4. Xがハロゲン原子である請求項1～13のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

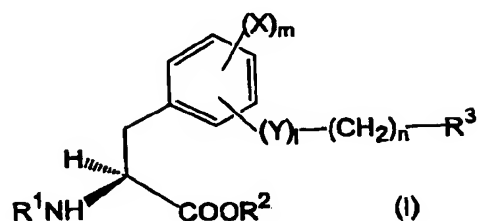
15. 請求項1～14のいずれか1つに記載の式(I)の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬組成物。

16. 請求項1～14のいずれか1つに記載の式(I)の芳香族アミノ酸誘導体又は
5 その薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含むL型アミノ酸トランスポーター阻
害剤。

補正書の請求の範囲

補正書の請求の範囲 [2003年7月16日(16.07.03) 国際事務局受理: 出願当初の請求の範囲1は補正された; 他の請求の範囲は変更なし。(5頁)]

1. (補正後) 式 (I)



(式中、Xはハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシル基、

5 YはO又はNH、

1は0又は1、mは0、1又は2、nは0～5の整数、

R¹は水素原子又はアミノ保護基、

R²は水素原子もしくはアルキル、アラルキル又はアリール基、

R³は①ハロゲン原子、

10 ②アミノ部分が低級アルキルで置換されていてもよいアロイルアミノ基、

③フェニル、フェノキシ、ピリジル、ピリジニルもしくはキノリルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、フェニル、ジ低級アルキルアミノもしくはチオモルホリニルでさらに置換されていてもよい、

15 ④ナフチル基もしくはテトラヒドロナフチル基であり、ナフチル基はヒドロキシ、低級アルコキシもしくはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよく、ジ低級アルキルアミノはハロゲン原子もしくはヒドロキシでさらに置換されていてもよい、

20 但し、非置換ナフチル基のとき、nは0または2であり、

ヒドロキシ置換ナフチル基のとき、Xはクロル原子であり、mは0でない、

⑤低級アルキル、フェニル、ナフチルもしくはテトラヒドロキノリルで置換されたN、O及び/又はS含有の、不飽和の単環複素環式基であり、該単環複素環式基における各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシもしくはフェニルで

さらに置換されていてもよい、

但し、この場合、mは1又は2、lは1である、

⑥オキシ、カルボキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアル
キル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、ジ低級アルキル
カルバモイル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の、飽和もしくは不飽
5 和の単環複素環式基で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の、不
飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素
環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低
級アルコキシ、フェニル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ、
10 ビス〔ハロ（低級）アルキル〕アミノもしくはN-低級アルキル-N-ヒド
ロキシ（低級）アルキルアミノでさらに置換されていてもよい、

但し、この場合、mは1又は2である）

で表される芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

15 2. R¹の⑤における不飽和の単環複素環式基が、N含有、N及びO含有又はN及びS
含有の5員環又は6員複素環式基である請求項1に記載の芳香族アミノ酸誘導体又は
その薬理学的に許容しうる塩。

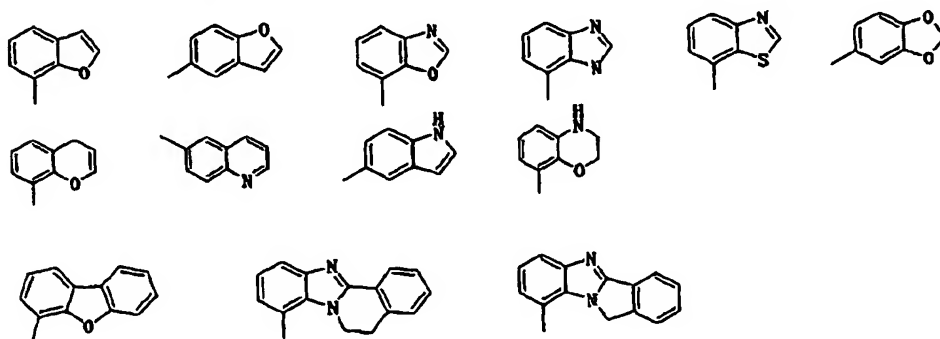
20 3. R¹の⑤における不飽和の単環複素環式基が、ピリジル、オキサゾリル又はチアゾ
リルである請求項2に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

4. R¹の⑥における飽和もしくは不飽和の単環複素環式基が、N含有、N及びO含有
の5員又は6員複素環式基である請求項1に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬
理学的に許容しうる塩。

25 5. R¹の⑥における飽和もしくは不飽和の単環複素環式基が、ピペリジル、ピリミジ
ニル、イソオキサゾリル、ピリジル又はフリルである請求項4に記載の芳香族アミノ酸
誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

6. R^3 の⑥における不飽和又は部分的に飽和されている縮合複素環式基が、N含有、O含有、N及びO含有又はN及びS含有の2環式、3環式又は4環式縮合複素環式基である請求項1に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

5 7. R^3 の⑥における不飽和又は部分的に飽和されている縮合複素環式基が、



からなる群から選択される基である請求項6に記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

10 8. R^1 が水素原子である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

9. アミノ保護基がアシル基である請求項1～8のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

15

10. R^2 が、③フェニル、フェノキシ、ピリジル、ピリミジニルもしくはキノリルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシもしくはジ低級アルキルアミノでさらに置換されていてもよい；④ヒドロキシもしくは低級アルコシキで置換されていてもよいナフチル基；⑤フェニルもしくはナフチルで置換されたN及びO含有の不飽和の単環複素環式基であり、該単環複素環式基における各置換基はヒドロキシでさらに置換されていてもよい；⑥オキソ、アミノ、低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコシカルボニル、ジ低級アルキルカルバモ

20

イル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の不飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシでさらに置換されていてもよい、である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

11. R³が、③フェニルもしくはピリジルで置換されたフェニル基であり、該フェニル基における各置換基は、ハロゲン原子もしくはジ低級アルキルアミノでさらに置換されていてもよい；④ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいナフチル基；⑤オキソ、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、フェニル又はN、O及び／又はS含有の不飽和もしくは不飽和の単環複素環式基で置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基であり、該縮合複素環式基における各置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシでさらに置換されていてもよい、である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

12. R³が、③ジ低級アルキルアミノで置換されたピリジルで置換されたフェニル基；④ナフチル基；ナフチルで置換されたN及びO含有の不飽和単環複素環式基；⑤オキソ、アミノ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニルもしくはフェニルで置換されていてもよいN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

25

13. R³が、⑥フェニルで置換されたN、O及び／又はS含有の不飽和又は部分的に飽和されていてもよい縮合複素環式基である請求項1～7のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

14. Xがハロゲン原子である請求項1～13のいずれか1つに記載の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

- 5 15. 請求項1～14のいずれか1つに記載の式(I)の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬組成物。

16. 請求項1～14のいずれか1つに記載の式(I)の芳香族アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含むL型アミノ酸トランスポーター阻害

- 10 剤。

条約第 19 条 (1) に基づく説明書

請求の範囲第 1 項における：

- i). 補正前の③の「低級アルキル」の削除、
- ii). ④における置換された「テトラヒドロナフチル基」の削除、
- iii). ④において、非置換ナフチルのときの n の 0 および 2 への限定、
- iv). ④において、ヒドロキシ置換ナフチルのときの、 X =クロル原子への限定、
および m が 0 でない限定、
- v). ⑤における但し書きの追加、および
- vi). ⑥における但し書きの追加、

は、いずれも国際調査報告に引例として挙げられた引例 1 ～ 10 に記載の公知化合物を排除するものであり、この補正により、本願発明の化合物と公知化合物の違いを明確にした。

図 1

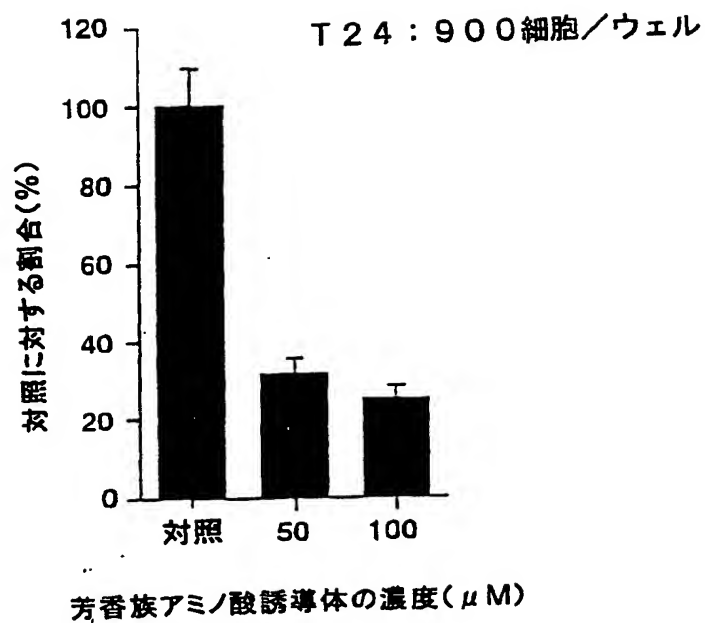


図 2

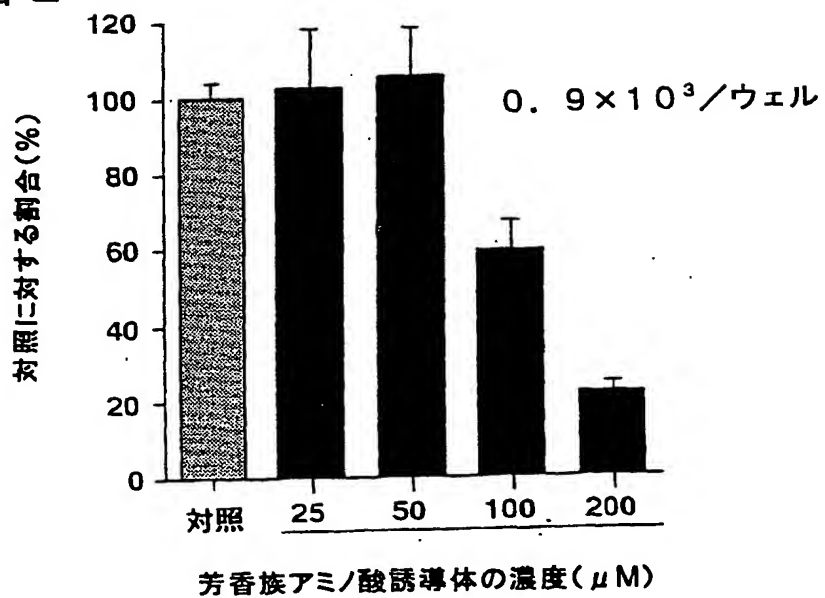


図 3

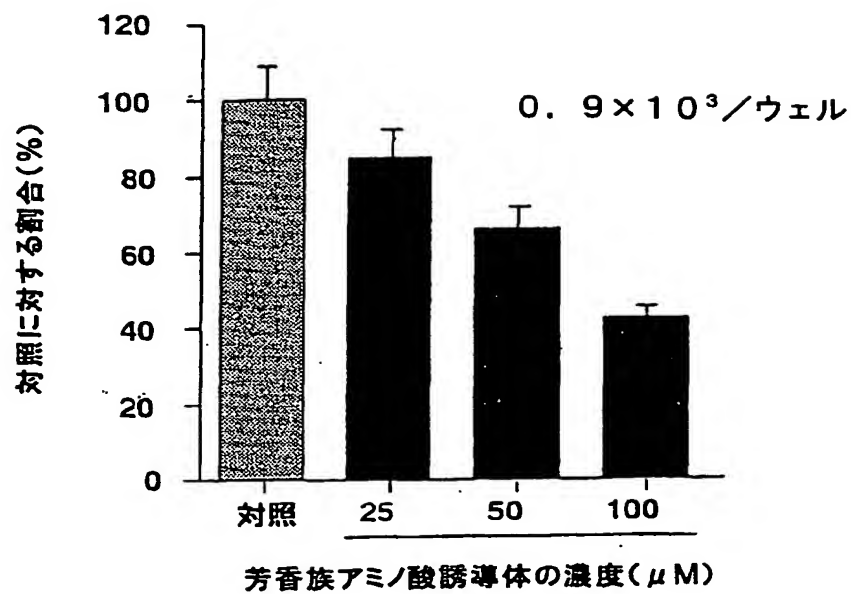


図 4

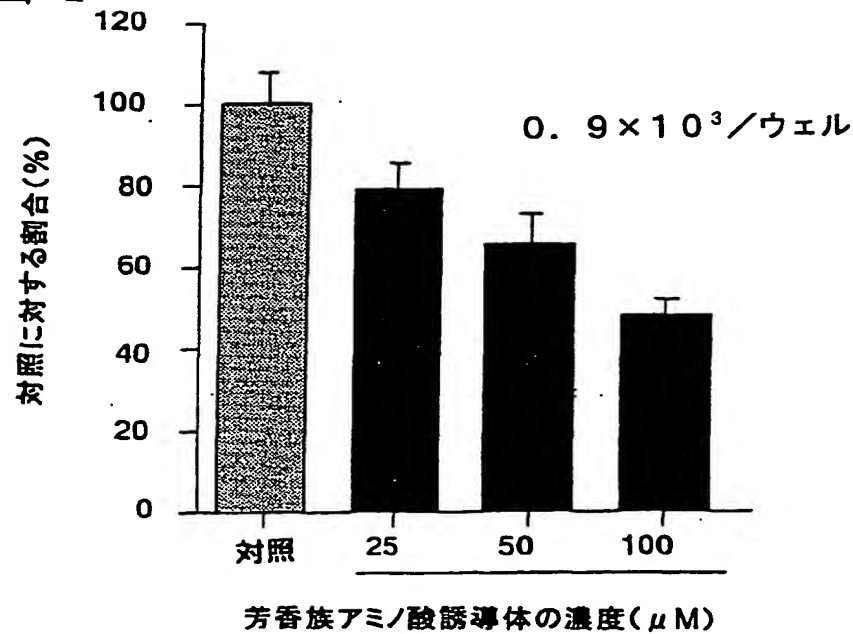


図 5

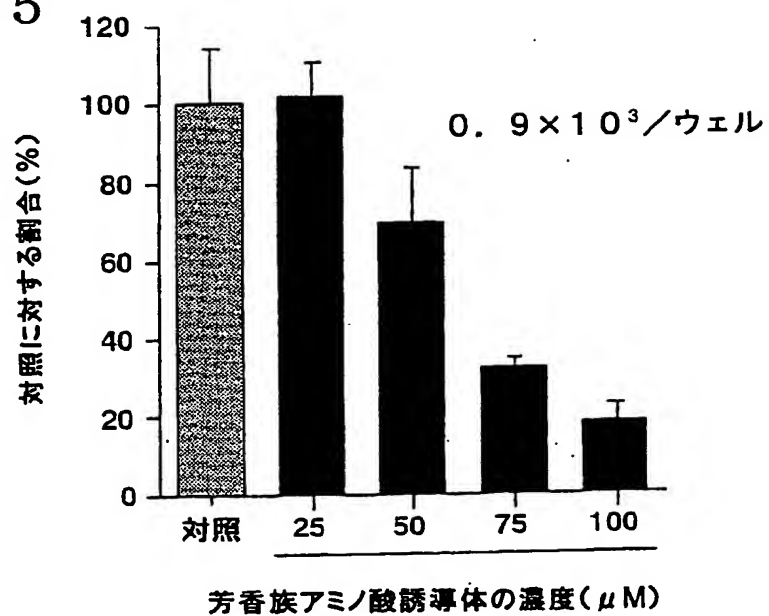
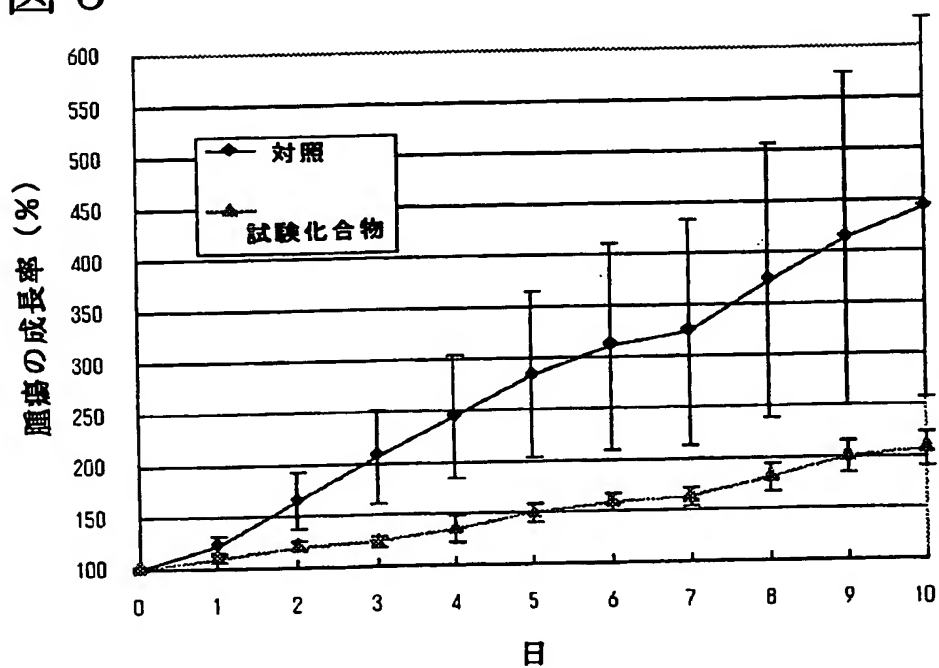


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01081

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C229/36, 255/54, C07D207/333, 209/08, 213/30,
C07D213/74, 215/20, 263/32, 263/56, 277/24, C07D307/80,
307/91, 311/30, 317/64, 401/04, C07D413/04, 417/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C229/36, 255/54, C07D207/333, 209/08, 213/30,
C07D213/74, 215/20, 263/32, 263/56, 277/24, C07D307/80,
307/91, 311/30, 317/64, 401/04, C07D413/04, 417/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98/137 A1 (ELI LILLY AND CO.), 08 January, 1998 (08.01.98), Example 3 & EP 925063 A1 & JP 12-515133 A & US 6353027 B	1-3, 8-10, 15 4-7, 11-14, 16
X A	WO 96/38415 A1 (Sumitomo Metal Industries, Ltd.), 05 December, 1996 (05.12.96), Example 1 & JP 8-325263 A	1-3, 8-10, 15 4-7, 11-14, 16
X A	WO 00/71101 A2 (QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON), 30 November, 2000 (30.11.00), Fig. 5 & WO 00/64420 A2 & AU 4905000 A & AU 4282400 A	1, 8-13, 15 2-7, 14, 16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
23 April, 2003 (23.04.03)

Date of mailing of the international search report
20 May, 2003 (20.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/01081

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	SUCHOLEIKI, I. et al., 'New polyoxyalkyleneamine-grafted paramagnetic supports for solid-phase synthesis and bioapplications' Tetrahedron Letters, 2001, Vol.42, pages 3279 to 3282, Scheme 2	1,8-13 2-7,14-16
X A	WO 96/40745 A2 (OSTEOARTHRITTS SCIENSES, INC.), 19 December, 1996 (19.12.96), Exmpls 23 & US 5677282 A1 & EP 845002 A1 & JP 11-506784 A	1,8-11,15 2-7,12-14,16
X A	KOEHRLE, J. et al., 'Rat Liver Iodothyronine Monodeiodinase' THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 1986, Vol.261, No.25, pages 11613 to 11622, Table I-28	1,8-11,14,15 2-7,12,13,16
X A	BLANEY, J.M. et al., 'Computer Graphics in Drug Design: Molecular Modeling of Thyroid Hormone-Prealbumin Interactions' J.Med.Chem., 1982, Vol.25, pages 785 to 790, Chart I	1,8-11,14,15 2-7,12-13,16
X A	DIETRICH, S.W. et al., 'Thyroxine Analogues. 23. Quantitative Structure-Activity Correlation Studies of in Vivo and in Vitro Thyromimetic Activities' J.Med.Chem., 1977, Vol.20, No.7, pages 863 to 880, Table VII, No.13	1,8,9,14,15 2-7,10-13,16
X A	JORGENSEN, E.C. et al., 'Thyroxine Analogs. 20. Substituted 1- and 2-Naphthyl Ethers of 3,5-Diiodothyrosine' J.Med.Chem., 1971, Vol.14, No.11, pages 1023 to 1026, Table III	1,8-11,14,15 2-7,12,13,16
X A	US 5364876 A (Guilford Pharmaceuticals Inc.), 15 November, 1994 (15.11.94), Column 23, line 63 (Family: none)	1,2,8,9,14 3-7,10-13, 15,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01081

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 471/04, A61K31/198, 31/277, 31/343, 31/352, A61K31/36,
31/402, 31/404, 31/421, A61K31/422, 31/423, 31/426,
31/44, A61K31/4439, 31/47, A61P35/00, A61P43/00, A61K31/437,
31/454, A61K31/505, 31/506, 31/5375, 31/54, A61K31/4725,
C07D215/14

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 471/04, A61K31/198, 31/277, 31/343, 31/352, A61K31/36,
31/402, 31/404, 31/421, A61K31/422, 31/423, 31/426,
31/44, A61K31/4439, 31/47, A61P35/00, A61P43/00, A61K31/437,
31/454, A61K31/505, 31/506, 31/5375, 31/54, A61K31/4725,
C07D215/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/01081

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C229/36, 255/54, C07D207/333, 209/08, 213/30,
C07D213/74, 215/20, 263/32, 263/56, 277/24,
C07D307/80, 307/91, 311/30, 317/64, 401/04,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C229/36, 255/54, C07D207/333, 209/08, 213/30,
C07D213/74, 215/20, 263/32, 263/56, 277/24,
C07D307/80, 307/91, 311/30, 317/64, 401/04,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 98/137 A1(ELI LILLY AND COMPANY)1998.01.08, EXAMPLE 3 & EP 925063 A1 & JP 12-515133 A & US 6353027 B	1-3, 8-10, 15 4-7, 11-14, 16
X A	WO 96/38415 A1(住友金属工業株式会社)1996.12.05, 実施例1 & JP 8-325263 A	1-3, 8-10, 15 4-7, 11-14, 16
X A	WO 00/71101 A2(QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON)2000.11.30, FIG.5 & WO 00/64420 A2 & AU 4905000 A & AU 4282400 A	1, 8-13, 15 2-7, 14, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 04. 03

国際調査報告の発送日

20.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山田 泰之



4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	SUCHOLEIKI, I. et al. 'New polyoxyalkyleneamine-grafted paramagnetic supports for solid-phase synthesis and bioapplications' Tetrahedron Letters, 2001, Vol.42, p.3279-3282, Scheme 2.	1, 8-13 2-7, 14-16
X A	WO 96/40745 A2(OSTEOARTHRITIS SCIENCES, INC.)1996.12.19, Example 23 & US 5677282 A1 & EP 845002 A1 & JP 11-506784 A	1, 8-11, 15 2-7, 12-14, 16
X A	KOEHRLE, J. et al. 'Rat Liver Iodothyronine Monodeiodinase' THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 1986, Vol.261, No.25, p.11613-11622, TABLE I の 28)	1, 8-11, 14, 15 2-7, 12, 13, 16
X A	BLANEY, J.M. et al. 'Computer Graphics in Drug Design: Molecular Modeling of Thyroid Hormone- Prealbumin Interactions' J.Med.Chem., 1982, Vol.25, p.785-790, Chart I	1, 8-11, 14, 15 2-7, 12-13, 16
X A	DIETRICH, S.W. et al. 'Thyroxine Analogues. 23. Quantitative Structure-Activity Correlation Studies of in Vivo and in Vitro Thyromimetic Activities' J.Med.Chem., 1977, Vol.20, No.7, p.863-880, Table VII の no.13	1, 8, 9, 14, 15 2-7, 10-13, 16
X A	JORGENSEN, E.C. et al., 'Thyroxine Analogs. 20. Substituted 1- and 2-Naphthyl Ethers of 3,5-Diiodothyrosine' J.Med.Chem., 1971, Vol.14, No.11, p.1023-1026, Table III	1, 8-11, 14, 15 2-7, 12, 13, 16
X A	US 5364876 A(Guilford Pharmaceuticals Inc.)1994.11.15, 第23欄第63行 (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9, 14 3-7, 10-13, 15, 16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き

Int. Cl.⁷ C07D413/04, 417/04, 471/04,
A61K31/198, 31/277, 31/343, 31/352,
A61K31/36, 31/402, 31/404, 31/421,
A61K31/422, 31/423, 31/426, 31/44,
A61K31/4439, 31/47, A61P35/00,
A61P43/00, A61K31/437, 31/454,
A61K31/505, 31/506, 31/5375, 31/54,
A61K31/4725, C07D215/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) の続き

Int. Cl.⁷ C07D413/04, 417/04, 471/04,
A61K31/198, 31/277, 31/343, 31/352,
A61K31/36, 31/402, 31/404, 31/421,
A61K31/422, 31/423, 31/426, 31/44,
A61K31/4439, 31/47, A61P35/00,
A61P43/00, A61K31/437, 31/454,
A61K31/505, 31/506, 31/5375, 31/54,
A61K31/4725, C07D215/14